



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab)

Carcinome urothélial (2^e ligne)

MSD France

Date de validation par la CEESP : 10 juillet 2018

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
1.1	Sur le contexte.....	5
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	5
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	5
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	5
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	6
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	6
1.4	Conclusion de la commission.....	7
1.5	Données complémentaires attendues.....	7
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	9
3.1	Objet de la demande	9
3.2	Produit et indication concernés par la demande.....	9
3.2.1	Indication	9
3.2.2	Stratégie thérapeutique	9
3.2.3	Place dans la stratégie thérapeutique	10
3.2.4	Essais cliniques de phase III en cours	10
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	10
3.4	Historique du remboursement	11
3.5	Population cible	11
4.	Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique	12
5.	Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude.....	18
6.	Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	20
6.1	Documents support de l'analyse critique	20
6.2	Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	20
6.3	Choix structurants concernant l'étude médico-économique	20
6.3.1	L'analyse économique et le choix du critère de résultat.....	20
6.3.2	La perspective	21
6.3.3	L'horizon temporel et l'actualisation	21
6.3.4	La population d'analyse.....	21
6.3.5	Les stratégies comparées	22
6.4	La modélisation	23
6.4.1	La population simulée.....	23
6.4.2	La structure du modèle.....	25
6.4.3	Prise en compte de la dimension temporelle.....	26
6.4.4	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	28
6.4.5	Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	34
6.4.6	Processus de validation.....	36
6.5	Mesure et valorisation des états de santé.....	37
6.6	Mesure et valorisation des coûts.....	38
6.6.1	Coûts pris en compte.....	38
6.6.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	39
6.7	Résultats et analyses de sensibilité	41
6.7.1	Résultats de santé.....	41
6.7.2	Résultats de l'analyse de coût.....	41
6.7.3	Résultats de l'étude d'efficience	42

6.7.4	Analyse de l'incertitude.....	42
6.8	Discussion et conclusion	48
6.8.1	Discussion par l'industriel des résultats.....	48
6.8.2	Analyse et conclusion de la HAS.....	49
7.	Annexe 4 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	50
7.1	Objectif de l'analyse proposée	50
7.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	50
7.2.1	Perspective et horizon temporel	50
7.2.2	Population cible	50
7.2.3	Scénarii comparés.....	52
7.2.4	Méthode et hypothèses	54
7.2.5	Parts de marché	54
7.3	Mesure et valorisation des coûts.....	56
7.4	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	57
7.4.1	Populations rejointes simulées par le modèle	57
7.4.2	Coût total et coût désagrégé par poste avec et sans pembrolizumab.....	57
7.4.3	Impact budgétaire	59
7.5	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	59
8.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	62
	Bibliographie	65

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire MSD France, soutient une demande d'extension d'indication de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial, localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

L'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).

La population cible a été estimée à 2 300 patients par la Commission de la Transparence dans son avis du 21 février 2018.

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel, toutes indications confondues, a été estimé par l'industriel à environ [REDACTED] d'euros TTC après deux années de commercialisation.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'étude médico-économique déposée par l'industriel est de documenter le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de pembrolizumab versus les comparateurs pertinents dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, en échec après une chimiothérapie à base de sels de platine.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de pembrolizumab dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante sur le manque de représentativité de la population simulée.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par l'industriel, KEYTRUDA est associé à un RDCR de 153 185 €/QALY versus une chimiothérapie au choix du médecin (incluant trois chimiothérapies standards : vinflunine, docétaxel, et paclitaxel), sur un horizon temporel de cinq ans et au prix [REDACTED] € TTC pour le flacon de 100 mg.

Considérant l'incertitude paramétrique associée aux données introduites dans le modèle, il faut accepter une disposition à payer de 191 000 €/QALY (+ 24 % par rapport à l'analyse de référence) pour atteindre une probabilité de 80% que le pembrolizumab soit efficace. Au final, 95% des RDCR simulés sont compris dans l'intervalle [115 000 ; 240 000 €/QALY].

La principale incertitude autour de ce résultat porte sur l'estimation de la survie globale après 18 mois sous pembrolizumab et après 36 mois sous chimiothérapie. Après 18 mois, il n'existe aucune donnée sur pembrolizumab dans le cancer urothélial. Le RDCR estimé est conditionné par des taux de survie sous pembrolizumab de 30 % à deux ans et 16 % à cinq ans. Concernant la survie sous chimiothérapie, les simulations jusqu'à 36 mois semblent raisonnables par rapport aux données disponibles. Cependant, un décrochage entre 36 mois et cinq ans est observé par rapport aux données de l'étude américaine SEERS (n=96 patients à 36 mois). En effet, le taux de survie simulé à cinq ans dans le bras chimiothérapie est de 1,7 % alors que l'étude SEERS rapporte un taux de survie de 15 % chez les patients atteints d'un cancer de la vessie à un stade avancé (stade IV) et de 5 % chez les patients présentant des métastases. Ces données interpellent sur une possible sous-estimation de la survie à long terme sous chimiothérapie. En retenant le modèle

log-logistique pour extrapoler la durée de survie sous chimiothérapies, le taux de survie à cinq ans serait de 7 % et le RDCR augmenterait à 188 286 €/QALY (+ 23 %).

Par ailleurs, la modélisation d'une durée maximale de traitement de deux ans pour le pembrolizumab est une hypothèse favorable au produit. Sans cette hypothèse, le RDCR est augmenté de 15 %. Aucune durée maximale n'est inscrite au RCP à ce jour et rien ne permet de garantir que le traitement sera arrêté chez les patients longs répondeurs en l'absence d'une alternative thérapeutique.

Enfin, la représentativité de la population simulée est questionnable. En particulier, on observe dans deux sources distinctes (patients français de l'essai KEYNOTE-045 (n=25) et de l'étude [REDACTED] (n= [REDACTED])) un taux de patients avec métastases hépatiques de 68 %, deux fois supérieur au taux de 34 % observé dans la population totale de l'essai. La présence de métastases hépatiques est un facteur susceptible d'être associé à un risque plus élevé de décès précoce, ce qui peut potentiellement aboutir à un gain de survie dégradé entre pembrolizumab et les chimiothérapies par rapport à ce qui est simulé dans le modèle.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du pembrolizumab est valide.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par l'industriel, notamment une population cible de 2 013 patients en année 1 et une durée maximale de traitement de deux ans, l'impact budgétaire de la prise en charge de KEYTRUDA dans l'indication de demande de remboursement est estimé à [REDACTED] d'euros cumulés sur trois ans.

Considérant un traitement jusqu'à progression sans durée maximale de traitement, conformément au RCP de KEYTRUDA, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € (+ 15 %). De plus, en considérant une population cible de 2 300 patients, telle qu'estimée par la Commission de la Transparence dans son avis du 21 février 2018 pour la même indication, l'impact budgétaire s'élève à [REDACTED] € (+ 14 %).

Le SEESP a conduit une nouvelle analyse cumulant les deux hypothèses précédemment citées, un impact budgétaire de [REDACTED] € cumulés sur trois ans (+ 31%) pourrait être observé en vie réelle.

Le tableau 1 présente les données économiques produites pour les quatre indications qui ont fait l'objet d'une soumission à la CEESP. Les informations reportées sont issues des dossiers succésifs déposés et ne tiennent pas compte des modifications de contexte (par ex. extension d'indication en première ligne, modification de prix) postérieures au dépôt.

Tableau 1 : Données économiques produites pour quatre indications

Indication	Prix TTC ^a (/mg)	Population cible	Parts de marché (année 2)	Impact budgétaire ^c (année 2)	Dépense moyenne annuelle ^c	CA TTC cumulé ^e (année 2)
Mélanome avancé	XXXX	2 687 - 3 121	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
CBNPC L2 ^d	XXXX	6 864	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
CBNPC L1	XXXX	5 730	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Carcinome urothélial L2	XXXX	2 300 ^b	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

^a Au moment du dépôt de chaque dossier ; ^b Estimation de la HAS ; ^c L'impact budgétaire annuel de l'introduction de pembrolizumab est estimé pour l'année 2 versus une situation sans immunothérapie. L'impact budgétaire annuel de l'introduction de pembrolizumab en 1^e ligne est estimé pour l'année 2 versus une situation où les immunothérapies sont

disponibles en 2^e ligne uniquement dans la population exprimant fortement PD-L1 ($\geq 50\%$) ; ^d Chiffres correspondant à la situation où pembrolizumab était uniquement disponible en seconde ligne de traitement ; ^e Toutes indications confondues, c'est-à-dire en additionnant les extensions d'indication successives

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique est d'avis que :

- Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par l'industriel, le ratio différentiel coût-résultat du KEYTRUDA versus une chimiothérapie standard est estimé à 153 000€/QALY, dans le traitement du cancer urothélial en 2^e ligne de traitement. La probabilité du produit d'être efficient atteint un taux de 80% pour une disposition à payer de 191 000 €/QALY.
- Il existe un risque que ce résultat sous-estime le RDCR de KEYTRUDA en conditions réelles d'utilisation.
- La qualité méthodologique de ce dossier ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR, très largement supérieur aux valeurs de référence proposées par les institutions étrangères (HAS, 2014). Ce type de dossier illustre l'importance d'établir une disposition de la collectivité à payer pour un gain en santé en France.
- Au prix revendiqué par l'industriel et en considérant le scénario de la HAS combinant l'estimation de population cible par la CT (2 300 patients) et l'absence d'une durée maximale de traitement, l'impact budgétaire cumulé sur trois ans pour traiter 5 719 patients par KEYTRUDA serait de [REDACTED] €.

Au vu de ces éléments, une baisse significative par rapport au prix revendiqué est nécessaire.

1.5 Données complémentaires attendues

Les données expérimentales ont permis d'évaluer le RDCR de pembrolizumab versus les chimiothérapies standards sous certaines hypothèses. Plusieurs éléments suggèrent que le RDCR puisse être supérieur en conditions réelles d'utilisation. Des données devront être fournies, afin de réévaluer le RDCR de pembrolizumab, notamment :

- Les caractéristiques des patients français, en particulier concernant la présence de métastases hépatiques. Si les taux reportés chez les patients français de l'étude KEYNOTE-045 et l'étude [REDACTED] sont confirmés en vie réelle, l'impact sur l'efficacité relative de pembrolizumab devra être clarifié.
- La durée de traitement chez les patients longs répondeurs, un élément récurrent de l'évaluation économique du pembrolizumab, avec une interrogation particulière dans cette indication pour laquelle il n'y a pas d'option alternative en cas d'arrêt du traitement.

La durée de survie à long terme sous chimiothérapie est un élément d'incertitude important relevé dans ce dossier. La recherche d'une source de données française permettant d'estimer cette donnée est recommandée.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 2 : Synthèse des réserves de l'analyse d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
La représentativité de la population simulée dans le modèle est incertaine, sur des caractéristiques pouvant influencer sur l'efficacité (état de santé initial, statut tabagique, métastases hépatiques). L'impact potentiel de ces différences sur l'évaluation de l'efficacité relative de pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies standard n'est pas discuté par l'industriel.		+	
La validation des données simulées dans le bras chimiothérapies est insuffisante. Les données disponibles à 5 ans (données U.S. SEERS) interpellent sur une possible sous-estimation de la survie à long terme sous chimiothérapie. Ces données n'ont pas été correctement utilisées par l'industriel.	-		

Tableau 3 : Synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire

Aucune réserve n'a été émise sur l'impact budgétaire.

¹ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire MSD France, s'inscrit dans le contexte d'une demande d'extension d'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial, localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique un SMR important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à environ ■■■■■ d'euros après deux années de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

KEYTRUDA (pembrolizumab) est une immunothérapie, conçue pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Ce blocage rétablit la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale des lymphocytes T activés pouvant conduire à un contrôle ou une destruction de la tumeur.

3.2.1 Indication

KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Le carcinome urothélial est la forme histologique la plus fréquente des cancers des voies urinaires, et se présente à plus de 90% au niveau de la vessie.

En 2015, le cancer de la vessie se situait au 5^e rang des cancers les plus fréquents en France métropolitaine, avec 12 305 nouveaux cas projetés pour l'année 2015 dont 77% chez l'homme. L'âge moyen au moment du diagnostic est de l'ordre de 70 ans.

Les tumeurs de la vessie représentent 4 961 décès par an en France. Dans sa forme localement avancée ou métastatique, le carcinome urothélial est une maladie grave qui engage le pronostic vital à court terme.

3.2.2 Stratégie thérapeutique

► Après échec des traitements de 1^e ligne

En dehors des possibilités d'inclusion dans un essai clinique, les options thérapeutiques après échec des traitements de 1^e ligne sont restreintes. Aucun traitement n'a apporté de preuve d'un bénéfice clinique chez ces patients.

En France, les recommandations nationales de l'AFU (Roupret, 2016) préconisent l'utilisation de vinflunine (Javlor®), mise sur le marché depuis 2009 chez les patients ayant progressé après une première ligne de traitement par un sel de platine (SMR modéré et ASMR V selon l'avis de la Commission de la Transparence du 7 janvier 2015).

D'autres protocoles sont utilisés en pratique courante, hors du cadre de leur AMM : les chimiothérapies à base de paclitaxel et docétaxel sont citées comme des options thérapeutiques de 2^e ligne

dans les recommandations de l'ESMO de 2014 (Bellmunt, 2014) et du NCCN de 2016 (NCCN, 2016).

Du fait de l'absence d'alternative efficace et bien tolérée en 2^e ligne, une des options de traitement recommandée par l'ESMO 2014 repose sur l'inclusion des patients dans un essai clinique.

► **Après échec d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante**

La prise en charge thérapeutique, décrite ci-dessus, est similaire pour les patients au stade localement avancé ayant bénéficié d'une cystectomie associée à une chimiothérapie et dont la maladie progresse dans un délai inférieur à 6-12 mois (rechute précoce).

Pour les autres patients présentant une rechute tardive (délai > 6-12 mois), les recommandations européennes de l'EAU 2017 (Witjes, 2017) et françaises de l'AFU (Roupret, 2016) proposent un nouveau traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon l'avis de la Commission de la Transparence du 21 février 2018, KEYTRUDA est l'option thérapeutique à privilégier chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2^e et 3^e ligne).

Cependant le risque plus élevé de décès précoce (dans les deux premiers mois de traitement) en comparaison à la chimiothérapie doit être pris en considération pour la prescription de KEYTRUDA. La présence de métastases hépatiques ainsi qu'une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine ont été identifiés, à ce jour, comme des facteurs susceptibles d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce.

3.2.4 Essais cliniques de phase III en cours

Pembrolizumab fait actuellement l'objet de 34 essais industriels de phase III (hors études disposant de résultats en phase de suivi et essais suspendus). L'ensemble de ces études sont susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les trois années à venir pour le pembrolizumab.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

KEYTRUDA n'a pas fait l'objet d'une désignation de médicament orphelin.

Depuis l'octroi de son AMM en juillet 2015 dans l'indication mélanome avancé, KEYTRUDA n'était plus éligible au dispositif français d'ATU pour la présente indication.

L'historique d'AMM de KEYTRUDA est le suivant.

- Juillet 2015 : AMM initiale (procédure centralisée) en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique.
- Juillet 2016 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.
- Janvier 2017 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.
- Avril 2017 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec

d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

- **Août 2017 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (objet du présent avis).**
- Août 2017 : extension d'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication.

Le pembrolizumab, poudre pour solution à diluer pour perfusion, existe dans deux conditionnements :

- KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8) ;
- KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6).

Le prix de pembrolizumab a initialement été fixé à 1 616,75 € TTC (1 583,50 € HT) le flacon de 50 mg JORF n°0008 du 10 janvier 2017 texte n° 67). Le nouveau tarif de responsabilité de KEYTRUDA, publié au JO le 6 décembre 2017 est de 1341,91 € TTC pour le flacon de 50 mg et de 2683,81 € TTC pour le flacon de 100 mg.

Au prix initialement revendiqué par l'industriel de ████████ € PPTTC pour le flacon de 100 mg (dépôt initial), la dépense moyenne par patient est estimée à ████████ €PPTTC.

3.5 Population cible

La population cible du pembrolizumab dans l'indication est définie, par l'industriel, comme l'ensemble des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

La population cible est estimée à 1 934 patients, à partir de données issues du PMSI de 2014. En retenant un taux de croissance de l'incidence du cancer de la vessie de 1 % par an (Roupret, 2016), l'industriel estime la population cible du pembrolizumab dans l'indication concernée à 2 013 patients en 2018.

La population cible a été estimée à 2 300 patients par la Commission de la Transparence dans son avis du 21 février 2018.

4. Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique

Contexte : demande d'extension d'indication au carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, avec une revendication d'ASMR modérée (ASMR III).

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
Evaluer l'efficience de pembrolizumab dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, en considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes chez ces patients, avant l'arrivée de pembrolizumab.	Conforme	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
Perspective : Tous financeurs des soins	Acceptable	Pas de réserve
Horizon temporel : durée déterminée de 5 ans, correspondant à la vie entière pour cette pathologie (99,67% de décès).	Conforme	Pas de réserve
Actualisation : taux annuel de 4 % appliqué aux coûts et aux résultats	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : Patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	Conforme à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Options comparées Intervention : Pembrolizumab Comparateur composite de 3 chimiothérapies standards, à savoir - Vinflunine (AMM centralisée le 21/09/2009, SMR modérée et ASMR V le 07/10/2015); - Paclitaxel (hors AMM); - Docétaxel (hors AMM) Hypothèse : chimiothérapies équivalentes en termes d'efficacité Les spécialités Opdivo et Tecentriq, ayant obtenu une AMM en 2017 et n'ayant pas encore obtenu d'avis favorable au remboursement en France, n'ont pas été incluses, choix supporté par des données de part de marché (étude XXXXXX, étude XXXXXX, étude Keynote 045).		Acceptable compte tenu de l'état des connaissances à la date de dépôt du dossier. L'absence de données permettant de comparer pembrolizumab et atezolizumab est cependant une limite de l'analyse de l'efficience dans le cancer urothélial en L2. <u>Remarques :</u> - Nivolumab (Opdivo®) : SMRi voté par la CT le 11/10/2017, retrait par le laboratoire en 11/2017 - Atezolizumab (Tecentriq®) : Demande de remboursement en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence	Pas de réserve
Modélisation			
Population simulée : patients inclus dans l'essai KEYNOTE 045 Les caractéristiques des patients inclus dans l'essai KEYNOTE 045 sont jugées raisonnablement similaires aux patients français de la cohorte XXXXXX et de l'essai KEYNOTE 045, sauf sur 3 caractéristiques : le statut tabagique (moins de patients français n'ayant jamais fumé), le statut de performance (aucun patients ECOG≥2 dans l'essai) et la proportion de patients avec des métastases hépatiques (plus de patients français avec métastases hépatiques).		La population simulée dans le modèle présente une représentativité questionable par rapport à certaines caractéristiques des patients français, identifiées à partir de la cohorte française XXXXXX et des patients français de l'essai KEYNOTE 045. La similitude des caractéristiques observées entre ces deux sources françaises confère une certaine robustesse à cette conclusion. L'impact potentiel de ces différences sur l'évaluation de l'efficacité relative de pembrolizumab n'est pas discuté par l'industriel.	Réserve importante
Modèle : Modèle de survie de type « aire sous la courbe ».		Modèle justifié en oncologie et cohérent avec l'histoire de la maladie et les données disponibles.	Pas de réserve
Etats du modèle : 3 états de santé : Survie sans progression, survie post progression, et décès.		Etats justifiés en oncologie et cohérents avec l'histoire de la maladie et les données disponibles.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Etats intercurrents modélisés – Effets indésirables : EI de grades 3 et 4 avec un taux d'incidence $\geq 1\%$ (Keynote 045) appliqués au 1^{er} cycle du modèle. – Arrêt de traitement : progression de la maladie déterminée par l'investigateur ou le radiologue, apparition d'une toxicité inacceptable, maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement, retrait du patient de l'étude à l'initiative de l'investigateur, retrait du consentement du patient, survenue d'une grossesse, non observance des exigences de l'étude ou du protocole, raisons administratives ou atteinte d'une durée maximale de 24 mois de traitement sous pembrolizumab uniquement (cf. protocole essai Keynote 045). Durées maximales de traitement : 2 ans pour pembrolizumab, 6 cycles de 3 semaines pour les chimiothérapies. – Instauration d'un traitement actif post-progression : aucun traitement actif n'est modélisé.	Modélisation des effets indésirables acceptable. Modélisation des arrêts de traitement acceptable. Modélisation des traitements actifs en post-progression : simplification attendue comme favorable au bras comparateur (prise en compte d'une efficacité en cas de switch vers une immunothérapie, sans valoriser les coûts associés).	Pas de réserve
Gestion de la dimension temporelle : – Durée de simulation : 5 ans – Durée des cycles : 1 semaine avec correction de demi-cycle Hypothèses nécessaires à l'extrapolation des données SSP et SG. – La phase d'extrapolation commence lorsque la forme de la courbe de Kaplan-Meier se stabilise (identification par observation visuelle : semaine 15 pour la SSP et semaine 32 pour la SG). – L'extrapolation des données de survie a été réalisée en supposant que les données observées dans l'essai KN045 suivent une fonction paramétrique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période d'observation. – Les données de survie des deux stratégies ont été extrapolées de manière indépendante (non-respect de l'hypothèse de risques proportionnels).	Conforme	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves
CEESP

Méthodes d'estimation des courbes de survie

Source : Keynote 045 – Cut-off du 7 septembre 2016 (suivi médian de 14,1 mois)

Modélisation des courbes de survie en 2 morceaux

1/ Courbes Kaplan-Meier jusqu'à semaine 15 pour la SSP et semaine 32 pour la SG (point de stabilisation des courbes KM).

2/ Extrapolation par une fonction paramétrique ajustée sur les données de survie (recommandation DSU 14).

La méthodologie retenue pour modéliser les courbes de survie globale et de survie sans progression est transparente et conforme.

Pas de réserve

SSP	0 à 15 semaines	Après 15 semaines
Pembrolizumab	Courbes Kaplan Meier de l'essai Keynote 045	Exponentielle
Chimiothérapies		Exponentielle
SG	0 à 32 semaines	Après 32 semaines
Pembrolizumab	Courbes Kaplan Meier de l'essai Keynote 045	Log-logistique
Chimiothérapies		Weibull

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents <u>Événements indésirables liés au traitement</u> <u>Source</u> : fréquences des patients ayant subi au moins un EI de grade 3/4 et ≥1% (données de Keynote 045) Une pondération est appliquée sur ces fréquences, pour tenir compte de la récurrence et corriger du biais associé à la sélection des EI ≥1 %. Les coefficients de pondération appliqués sont 2,72 dans le bras pembrolizumab et 1,48% dans le bras chimiothérapies. Arrêt de traitement : modélisation de la durée de traitement par ajustement des courbes de KM par une fonction paramétrique (choix des fonctions minimisant les critères AIC et BIC) - Pembro : Weibull - Chimio : Gamma généralisée	La récurrence des EI est prise en compte et une correction est appliquée pour intégrer tous les EI de grade 3/4 liés au traitement. La durée de traitement est correctement intégrée dans le modèle.	Pas de réserves
Validation <u>Validation interne</u> - Vérification des formules, et des macros pour les analyses de sensibilité. - Vérification des choix méthodologiques par un comité scientifique. - Vérification des médianes et moyennes simulées pour la SSP et les durées de traitement versus observées dans l'essai. <u>Validation externe</u> - Données de survie à 5 ans de patients atteints d'un cancer de la vessie à un stade avancé (base de données américaine SEERS) - Données de survie à long terme pour pembrolizumab dans le mélanome avancé (Keynote 001 et Keynote 006)	Les données disponibles à 5 ans correspondent à une période avant immunothérapie (données U.S. SEERS). Elles interpellent sur une possible sous-estimation de la survie à long terme sous chimiothérapie.	Réserve mineure

Identification, mesure et valorisation des résultats de santé

Sources données : Keynote 045

Pas de réserve

Méthode :

1/ EQ-5D-3L (collecte aux cycles 3, 6, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51 et 57), valorisation par l'algorithme française (Chevalier 2013).

2/ Utilités indépendantes du traitement : pré-progression sans EI et post-progression.

3/ Désutilités liées aux EIs : (utilité SSP sans EIs – utilité SSP avec EIs) * durée moy. des EIs /365,25 * somme des incidences des EIs

Synthèse des données d'utilités:

	Pembro	Chimio
Pré-progression	0,730	
Post-progression	0,605	
Désutilité liée aux EIs	0,132	
Désutilité moyenne par patient liée aux EIs	0,000471839	0,003548623

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves
CEESP

Identification, mesure et valorisation des coûts (Euros 2017)

	Pembrolizumab	Chimiothérapies
Acquisition	██████████ /flc 100 mg	
Administration	██████████	██████████
Transport	██████████	██████████
Soins en Pré-progression	██████████	██████████ par semaine
EI (avec transport)	██████████	██████████
Coûts post-progression	██████████	██████████ par semaine
Fin de vie	██████████	██████████

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : Actualisation (0% à 6%).

Les analyses de sensibilité réalisées permettent d'explorer correctement l'incertitude.

Pas de réserve

Choix de modélisation : durée de simulation (3 et 10 ans), modèles paramétriques d'ajustement des données de survie, dates de cut-off Kaplan-Meier / Extrapolation, hypothèse d'ajustement sur le switch over ; hypothèses nécessaires au calcul des coûts (prix ; durée de traitement ; traitements actifs en SPP), méthode d'estimation des utilités.

Analyse déterministe sur les paramètres : paramètres des fonctions de survie, utilité, désutilité, coûts.

Analyse probabiliste (distribution utilisée): utilité (beta), coûts (log normale), paramètres des fonctions de survie (loi normale multivariée), durée des EI (normale).

Analyse de scénario

Analyse non poolée distinguant Vinflunine, docétaxel et Paclitaxel

5. Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2 et 4.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

	Coûts totaux (dont coûts d'acquisition)	AV	RDCR (€/AV)	QALY	RDCR (€/QALY)
Chimiothérapie	19 287 € (0 €)	0,94		0,61	
Pembrolizumab	81 327 € (██████ €)	1,57	98 864 €	1,01	153 185 €

Analyses de sensibilité sur les paramètres

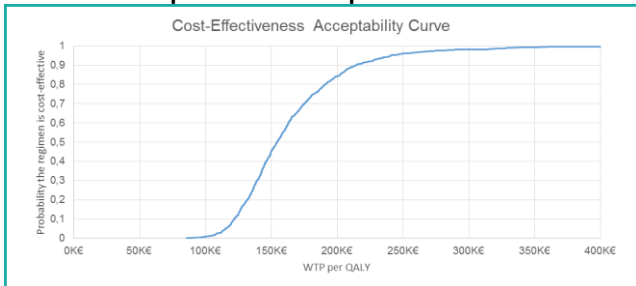
	RDCR €/QALY (Variation %)	
	Borne basse	Borne haute
SG pembro. Cste (Log-logistique)	218 124 (+42 %)	118 667 (-23 %)
SG chimio. Cste (Weibull)	129 540 (-15 %)	199 702 (+30 %)
DdT* pembro. Cste (Weibull)	134 811 (-12 %)	172 617 (+13 %)
SG chimio. Log scale (Weibull)	146 559 (-4 %)	161 613 (+6 %)
Coût suivi SSP (chimio)	158 707 (-6 %)	144 238 (+4 %)
Coût suivi SSP (pembro)	148 004 (-3 %)	161 580 (+5 %)
Coût suivi SPP	148 945 (-3 %)	160 055(+4 %)
Coût des EI	149 074(-3 %)	159 847(+4 %)

* DdT : Durée de Traitement

Analyse probabiliste associée

Disponibilité à payer pour avoir une probabilité de 80% pour Pembrolizumab de maximiser le bénéfice net : 191 000€

Courbe d'acceptabilité multi-options



Analyse de sensibilité sur les hypothèses de modélisation

Hypothèse alternative testée	RDCR €/QALY (Variation %)
Modèle minimisant la SG de pembrolizumab	+74,8 %
Modèle maximisant la SG de chimiothérapie	+71,9 %
Modèle intermédiaire sur la SG	+23 %
Prise en compte du cross-over	
- Efficacité	-7,3 % à -19,2 %
- Coût	-2,4 %
Absence de DdT maximale (pembro)	+14,8 %
Méthode d'estimation des scores d'utilité	-21,5 % à +0,8 %
Décomposition du comparateur	+3,8 %

Impact d'une variation de prix de pembrolizumab

RDCR = [REDACTED]

Prix / flacon 50 ml	RDCR	% de variation
[REDACTED]	99 945 €/QALY	-34,8 %
[REDACTED]	126 566 €/QALY.	-17,4 %
[REDACTED]	133 221 €/QALY	-13,0 %
[REDACTED]	153 185 €/QALY	
[REDACTED]	166 496 €/QALY	+8,7 %
[REDACTED]	179 806 €/QALY	+17,4 %

6. Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

6.1 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 25 septembre 2017) ;
- Rapport technique « Évaluation médico-économique de Keytruda® (pembrolizumab) chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine » (version 09/2017, actualisée en mars 2018) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 08/09/2017, actualisée en mars 2018)

- Réponses aux questions techniques adressées le 14/03/2018.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique
- Guide utilisateur du modèle d'efficience.
- Rapports annexés : « Analyse menée au travers de la cohorte [REDACTED] » et « Estimation de la population cible par une analyse du PMSI ».

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

6.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif de l'étude médico-économique déposée par l'industriel est de documenter l'efficience de pembrolizumab dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, en échec après une chimiothérapie à base de sels de platine, en considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes.

Analyse HAS

L'évaluation proposée par l'industriel permet de renseigner le RDCR de pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies (bras poolé incluant le paclitaxel, le docétaxel et la vinflunine).

L'objectif est cohérent avec l'indication de demande de remboursement.

6.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

6.3.2 La perspective

La perspective retenue est qualifiée de collective, considérant que la valorisation des coûts repose sur l'identification de l'ensemble des ressources consommées par la production des interventions étudiées, quel qu'en soit le financeur.

Les conséquences de la maladie pour l'entourage du patient ne sont pas intégrées en raison de l'absence de données.

Analyse de la HAS

La perspective retenue par l'industriel est une perspective « financeurs des soins ». Ce choix est acceptable dans le cadre de ce dossier.

6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel à durée déterminée de 5 ans (cf. durée de simulation).

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%.

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est cohérent.

Le taux d'actualisation retenu est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

6.3.4 La population d'analyse

La population d'analyse est définie sur la population de l'indication revendiquée, soit les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial métastatique ou localement avancé après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Aucune sous-population d'analyse n'est définie.

Analyse de la HAS

La population d'analyse sur laquelle repose l'analyse de référence présentée par l'industriel est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

6.3.5 Les stratégies comparées

Les options thérapeutiques sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Sélection des comparateurs

Options thérapeutiques	Statut	Taux d'utilisation en pratique courante		Justification	Inclusion
Vinflunine	AMM (09/2009)		37,4 %	Inclus dans le bras contrôle de l'essai Keynote 045.	Oui
Paclitaxel	Hors AMM		62,6%	Inclus dans le bras contrôle de l'essai Keynote 045.	Oui
Docétaxel	Hors AMM		-	Inclus dans le bras contrôle de l'essai Keynote 045.	Oui
Nivolumab	AMM (06/2017)			Absence de données cliniques comparatives (essai phase II CheckMate 275)	Non
Atezolizumab	AMM (09/2017)			En cours d'évaluation par la HAS. Absence de prix publié	Non

Compte tenu des recommandations de l'AFU, des taux d'utilisation en pratique courante et des données disponibles dans la population de l'indication, trois options thérapeutiques sont considérés comme cliniquement pertinentes par l'industriel dans la prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine : vinflunine, paclitaxel et docétaxel.

L'industriel retient comme comparateur un bras composite « chimiothérapies », évalué sur la base des données du bras poolé (paclitaxel/vinflunine/docétaxel) de l'essai clinique Keynote 045. Ce choix repose sur : d'une part, l'avis des experts cliniciens du comité scientifique qui considèrent ces trois chimiothérapies comme équivalentes en termes d'efficacité et, d'autre part, l'analyse séparée de l'efficacité de pembrolizumab versus les trois chimiothérapies du bras comparateur avec des hazard ratio relativement proches.

Une analyse de sensibilité est proposée en distinguant les trois chimiothérapies.

Analyse de la HAS

Dans l'analyse de référence, pembrolizumab est comparé à un bras poolé de chimiothérapie comprenant le paclitaxel, le docétaxel, et la vinflunine. Ce choix est cohérent avec l'étude pivot Keynote 045 évaluant pembrolizumab versus les traitements de chimiothérapie standards au choix de l'investigateur parmi le paclitaxel, le docétaxel, et la vinflunine.

Le recours à un comparateur composite induit cependant une hypothèse d'efficacité équivalente retenue par l'industriel. L'impact de cette hypothèse sur le RDCR est faible (RDCR +4%).

A ce jour, les données disponibles sont insuffisantes pour comparer les immunothérapies entre elles. Au moment de l'analyse critique par la CEESP, nivolumab a été retiré par l'industriel de cette indication en octobre 2017 et atezolizumab est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence.

Les comparateurs sélectionnés par l'industriel sont acceptables.

6.4 La modélisation

6.4.1 La population simulée

La population simulée correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'essai clinique KEYNOTE-045, à l'exclusion de l'âge, du poids et de la surface corporelle estimés via la cohorte française [REDACTED] (n=[REDACTED] patients atteints d'un cancer de la vessie métastatique).

Considérant l'inclusion de patients ayant progressé après un traitement à base de sels de platines dans l'essai KEYNOTE 045, la population simulée correspond à la population d'analyse décrite en section 6.3.4.

La représentativité de la population simulée par rapport à la population française, est analysée en comparant les caractéristiques des patients inclus dans l'essai KEYNOTE 045 aux caractéristiques des patients français de l'essai (n=25), des patients de la cohorte française [REDACTED] (n=[REDACTED]) et de l'étude européenne EPICURE (n=218, dont 35 patients français). Cf. Tableau 4 ci-dessous.

Selon l'industriel, les caractéristiques d'âge, de poids et de surface corporelle – paramètres utilisés dans les simulations du modèle - ainsi que la proportion d'hommes et le taux d'hémoglobine à l'inclusion, sont raisonnablement similaires entre la population simulée et les sources françaises ou européennes.

En revanche, trois caractéristiques se distinguent : le statut tabagique, le statut de performance et la proportion de patients avec des métastases hépatiques.

L'essai inclut :

- plus de patients n'ayant jamais fumé (34%) que ce qui est observé chez les patients français de l'essai ou dans la cohorte [REDACTED] (17% et [REDACTED])
- quasiment pas de patients ayant un état de santé dégradé (1,1% de patients² avec un score ECOG≥2 contre 16,5% dans l'étude EPICURE) ;
- Moins de patients présentant des métastases hépatiques (34%) que ce qui est observé chez les patients français de l'essai ou dans la cohorte [REDACTED] dans les deux échantillons).

² Cela s'explique par la non inclusion des patients avec un score > 2 dans l'essai Keynote 045.

Tableau 5. Caractéristiques des patients de l'essai KEYNOTE 045 et des patients de la cohorte [REDACTED] et de l'étude EPICURE

	Patients français	EPICURE Patients euro- péens	KEYNOTE-045 Patients français	KEYNOTE-045 Population totale
	N=35	N=218	N=25	N=542
Genre (n, % hommes)	[REDACTED]	183 (84%)	20 (80%)	402 (74,2%)
Age (années)				
Moyenne	[REDACTED]	-	66,9	65,5
Médiane	[REDACTED]	68,0	68,0	66,0
Poids moyen (kg, SD)	[REDACTED]	-	75.64 (13.38)	73,58 (17,23)
Surface corporelle moyenne (m2,SD)	[REDACTED]	-	1.90 (0.20)	1,85 (0,25)
Statut tabagique, n(%)				
Ancien	[REDACTED]	-	17 (68%)	284 (52,4%)
Courant	[REDACTED]	-	3 (12%)	67 (12,4%)
Jamais	[REDACTED]	-	5 (20%)	187 (34,5%)
Manquant	[REDACTED]	-	0	4 (0,7%)
		6 statuts inconnus		
Statut de performance ECOG				
0	[REDACTED]	76 (34,9%)	6 (24%)	225 (41,5%)
1	[REDACTED]	101 (46,3%)	17 (68%)	301 (55,5%)
≥2	[REDACTED]	36 (16,5%)	1 (4%)	6 (1,1%)
Taux d'hémoglobine à l'inclusion < 10g/dL	[REDACTED]	35 (16,0%)	3 (12%)	43 (15,9%)
Métastases hépatiques	[REDACTED]	28 (12,8%)	17 (68%)	186 (34,3%)

Analyse de la HAS

La population simulée dans le modèle présente une représentativité questionable par rapport à certaines caractéristiques des patients français, identifiées à partir de la cohorte française [REDACTED] (n=[REDACTED]) et des patients français de l'essai KEYNOTE 045 (n=25). Bien que ces études soient composées d'un nombre limité de patients, la similitude des caractéristiques observées entre ces deux sources françaises confère de la crédibilité à cette conclusion.

La population simulée correspond à des patients ayant un état de santé moins dégradé qu'en pratique réelle (cf. proportion marginale de patients avec un ECOG ≥2 dans KEYNOTE-045). Cela peut générer un biais, en rapportant des durées de survie supérieures, mais l'impact sur le différentiel entre les bras est inconnu. Le gain d'efficacité sous pembrolizumab chez les patients ayant un état de santé dégradé (16% de la population européenne Epicure) est inconnu.

La population simulée n'est pas représentative de la population française sur le statut de fumeur (le pourcentage de patients français n'ayant jamais fumé est inférieur de 15 points à celui de la population simulée ; 17% et 20% versus 34%) et

sur la présence de métastases hépatiques (le pourcentage de patients français avec métastases hépatiques est deux fois supérieur à celui de la population simulée : 68% versus 34%).

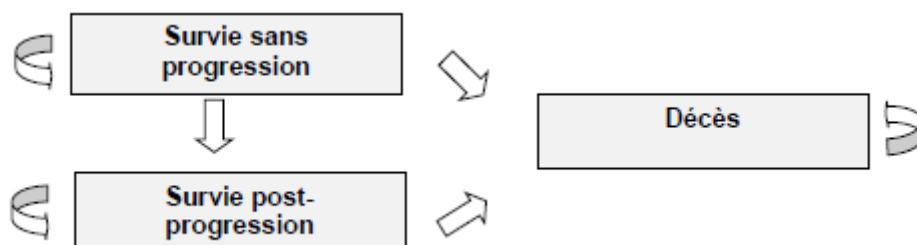
L'industriel ne discute pas du poids de ces caractéristiques sur le pronostic des patients. La présence de métastases hépatiques a été identifiée comme un facteur susceptible d'être associés à un risque plus élevé de décès précoce.

6.4.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle de cohorte de survie partitionnée (également appelé « aire sous la courbe »), incluant trois états de santé : « Sans progression », « Post-progression » et « Décès ».

Figure 1 : Structure du modèle



Précisions

- La progression est définie en accord avec les critères RECIST 1.1, conformément à la définition utilisée dans l'essai clinique Keynote 045.
- Dans le bras pembrolizumab, la progression est confirmée au moins 4 semaines après la première évaluation (possibilité de poursuivre le traitement sur cette période). Le traitement est arrêté si la progression est confirmée sans réduction de la charge tumorale. Dans les autres cas de progression, le traitement pouvait être poursuivi.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

Les effets indésirables (EI) liés au traitement sont intégrés spécifiquement à chaque traitement en retenant les EIs entraînant les coûts de prise en charge les plus importants (EI de grades 3 et 4).

Le modèle considère que la fréquence d'événements indésirables ne dépend pas de la durée de traitement.

Les conséquences des EI modélisées sont l'impact sur la qualité de vie (décrément d'utilité moyen par patient) et l'impact en termes de coût moyen de prise en charge. Ces conséquences sont comptabilisées une seule fois au premier cycle du modèle.

Arrêts de traitement

Les arrêts de traitement modélisés correspondent aux arrêts pour cause de progression de la maladie, d'apparition d'une toxicité inacceptable, de maladie intercurrente empêchant la poursuite du traitement, d'une grossesse, et aux arrêts liés à l'essai (cf. protocole essai Keynote 045).

Une durée maximale de 2 ans est modélisée pour pembrolizumab, en accord avec le protocole de l'essai Keynote 045.

Une durée maximale de traitement de 6 cycles de 3 semaines de chimiothérapie est considérée.

Instauration d'un traitement post-progression

Après la progression, la modélisation ne prévoit pas l'instauration d'un traitement actif.

Dans l'essai KN045, 54% des patients du bras pembrolizumab et 72% des patients du bras chimiothérapie ont reçu une ligne de traitement ultérieure (dont 12,1% une immunothérapie dans le bras chimiothérapie, bien que l'essai n'autorisait pas de cross-over dans son protocole). La durée moyenne de traitements de ces patients n'a pas été reportée dans le rapport final de l'essai, il n'a donc pas été possible d'implémenter les durées de traitement des lignes ultérieures dans le modèle.

Analyse de la HAS

Le choix du modèle et des états le composant est adapté à la pathologie.

La durée maximale de 2 ans, appliquée pour pembrolizumab, n'est à ce jour pas reprise dans le RCP. Aucun argument n'est développé pour soutenir l'arrêt de traitement à 2 ans chez des patients pour lesquels il n'existe pas d'option thérapeutique alternative.

L'absence de modélisation des traitements actifs ultérieurs peut être considérée comme un choix favorable au bras chimiothérapies, dans la mesure où les données de survie intègrent l'efficacité des immunothérapies en L3, sans que les coûts associés ne soient pris en compte. Cela a été confirmé en analyse de sensibilité (RDCR -2,4 % en supposant un coût de traitement actif sur 6 semaines dans les deux bras).

6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle*Durée de simulation*

Une durée de simulation de 5 ans a été retenue dans l'analyse de référence.

Ce choix repose sur la base de données nord-américaine SEERS estimant le taux de survie à 5 ans des patients atteints d'un cancer de la vessie à 15 % pour un stade avancé (stade IV) et à 5 % pour les patients présentant des métastases à distance. De plus, ce choix est soutenu par l'analyse médico-économique de vinflunine soumise au NICE, dont l'horizon temporel était de 5 ans.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'une semaine. Une correction de demi-cycle a été intégrée pour le calcul des coûts et des états de santé.

Extrapolation des données observées dans l'essai Keynote 045

Les courbes de survie modélisée reposent sur un modèle par morceaux :

- une période sur laquelle la survie repose directement sur les données observées dans l'essai ;
- suivie par une période d'extrapolation dans le temps.

La phase d'extrapolation commence lorsque la forme de la courbe de Kaplan-Meier se stabilise (identification d'un point temporel par observation visuelle : semaine 15 pour la SSP et semaine 32 pour la SG).

L'extrapolation des données de SSP et SG a été réalisée, en supposant que les données observées dans l'essai KEYNOTE 045 suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la semaine 15 pour la SSP et de la semaine 32 pour la SG.

Des analyses de sensibilité ont été conduites en faisant varier le cut-off et les lois de survie paramétriques retenus.

En raison du non-respect de l'hypothèse de risques proportionnels entre pembrolizumab et un traitement par chimiothérapie sur la SG et la SSP, les données observées pour chacune des stratégies ont été extrapolées de manière indépendante (cf. construction des courbes de survie pour la méthode de sélection du modèle paramétrique).

L'extrapolation des données de survie permet de simuler l'évolution de l'effet relatif de pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies dans le temps. Le HR instantané simulé est stable pour la SSP tandis que les HR instantanés décroissent pour la SG.

Tableau 6 : HR instantanés de SSP et SG de pembrolizumab vs chimiothérapie estimés ponctuellement

	SSP	SG
Durée de l'essai	0,34	0,52
3 ans	0,34	0,32
5 ans	0,34	0,23

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La durée de la simulation est cohérente avec l'évolution de la pathologie.

La durée des cycles

Les durées de cycles sont adaptées à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

Les méthodes d'extrapolation

Le choix d'un modèle en deux morceaux est justifié, avec une première période reposant sur les données de survie Kaplan-Meier de l'essai KN045 puis une seconde période reposant sur des données extrapolées.

Les hypothèses nécessaires à l'extrapolation des données de survie observées dans l'essai KN045 sont précisées et justifiées.

L'extrapolation des données de pembrolizumab et chimiothérapie, sur la SG et la SSP, sur la base de deux fonctions paramétriques distinctes, est méthodologiquement justifiée par une violation de la proportionnalité des risques dans l'essai KEYNOTE 045.

6.4.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle

La proportion de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, est estimée à partir des aires sous les courbes de SSP et de SG issus de l'essai clinique Keynote 045.

- La proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie sans progression (SSP) ;
- La proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale et l'aire sous la courbe de survie sans progression (SG – SSP) ;
- La proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie globale ($1 - SG$).

► Sources de données

KEYNOTE 045 (méthodologie)

Keynote 045 est une étude de phase III, internationale (n=29 pays), multicentrique (n=5 /120 centres en France), en ouvert, randomisée et contrôlée versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (bras poolé comprenant le docétaxel, le paclitaxel, et la vinflunine). Les critères d'inclusion étaient : patients adultes atteints d'un carcinome urothélial métastatique ou localement avancé (bassin, uretères, vessie ou urètre) non résécable et ECOG ≤2, ayant progressé ou en rechute après un traitement à base de sel de platine et ayant reçu ≤2 lignes de traitement par chimiothérapie.

Au final, 272 patients ont été traités par pembrolizumab 200mg, 270 patients ont été traités par chimiothérapie (paclitaxel 175mg/m², docétaxel 75mg/m², vinflunine 320 mg/m²).

Le cross-over n'était pas prévu au protocole. Néanmoins, parmi les 272 patients randomisés dans le groupe contrôle (paclitaxel/docétaxel/vinflunine), 33 (12,1%) ont reçu un traitement par

immunothérapie (anti-PD1 ou PD-L1) après la progression observée sous leur chimiothérapie initiale.

Les critères de stratification lors de la randomisation étaient le statut de performance ECOG (0/1 vs 2), la présence de métastase (présence vs absence), le taux d'hémoglobine ($\geq 10\text{g/dL}$ vs $< 10\text{g/dL}$) et le délai depuis la fin de la précédente chimiothérapie (< 3 mois vs ≥ 3 mois).

Les co-critères de jugement principaux sont la SSP et la SG. Les résultats sont analysés sur trois populations³ : la population ITT et deux sous-populations de patients exprimant PDL1 (définis par deux seuils différents : CPS⁴ $\geq 10\%$ et TPS⁵ $\geq 1\%$). Selon ces deux systèmes, l'échantillon comprend 230 patients exprimant PDL1/CPS $\geq 10\%$ et 164 patients PDL1/TPS $\geq 1\%$.

KEYNOTE 045 (résultats à la date du 07/09/2016 – seconde analyse intermédiaire)

Au vu des résultats de cette analyse, le comité indépendant d'évaluation a recommandé l'arrêt de l'étude.

- La médiane de SG était de 10,3 mois (IC95% [8,0 - 11,8]) dans le bras pembrolizumab et de 7,4 mois (IC95% [6,1 - 8,3]) dans le bras chimiothérapies.

L'hypothèse de proportionnalité des risques relatifs au cours du temps n'étant pas vérifiée, l'efficacité relative de pembrolizumab versus chimiothérapies a été analysée selon la méthode de Grambsch et Therneau (Grambsch & Therneau, 1994).

De 0 à 2,1 mois, l'effet traitement est favorable aux chimiothérapies ; il est favorable à pembrolizumab ensuite. Sur l'ensemble de la période de suivi (14,1 mois de suivi médian), le HR est estimé par la méthode de Cox à 0,73 (IC_{95%} [0,59-0,91] ; $p < 0,0123$).

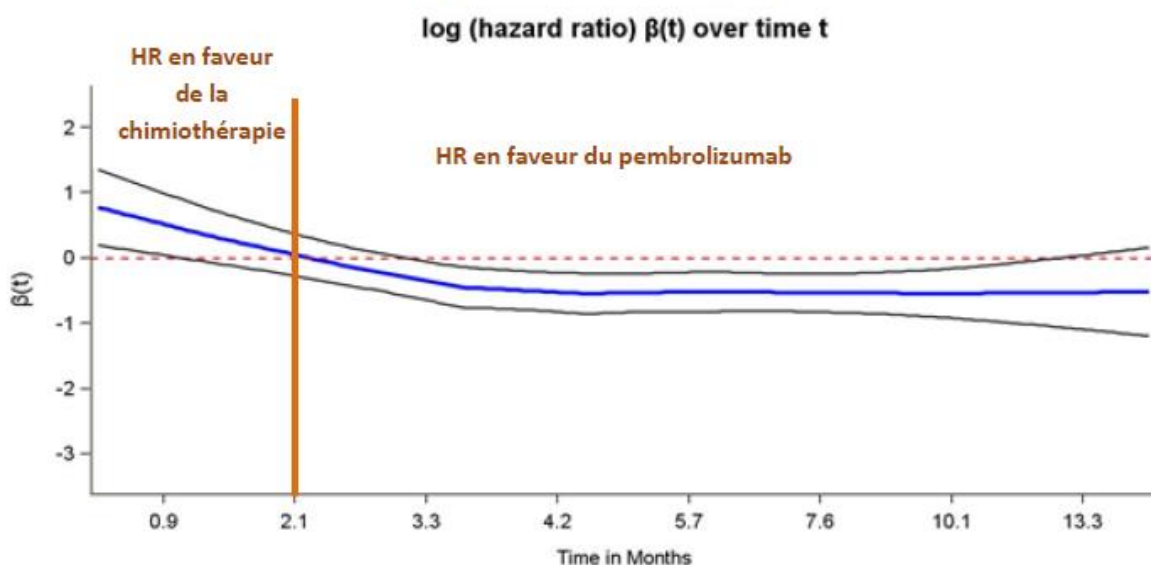
Une première analyse exploratoire a été menée afin d'identifier des facteurs de risque pouvant caractériser les patients qui décèdent précocement (avant 2,1 mois) sous pembrolizumab versus chimiothérapie. Les patients décédés du bras pembrolizumab présentaient plus de métastases hépatiques (74,4% vs 66,7%) et étaient plus fréquemment en situation de rechute rapide (< 3 mois) depuis leur précédente chimiothérapie (51,2% vs 37,5%). Une altération du score ECOG (> 0) était en revanche plus fréquemment retrouvée chez les patients décédés avec la chimiothérapie (79,1% vs 69,7%).

³ Le risque alpha unilatéral a été contrôlé à 2,5% afin de tenir compte des deux co-critères principaux et de l'évaluation de ces deux co-critères dans les trois populations de l'étude.

⁴ Combined Positive Score. Système développé en interne pour prendre en compte les cellules tumorales et les cellules inflammatoires dans la définition des patients exprimant PD-L1.

⁵ Tumor proportion score. Système standard basé sur le nombre des cellules tumorales uniquement.

Figure 4. Evolution du HR dans le temps
(Si $HR=1$ alors $\beta(t) = \log(HR) = 0$)



- La durée médiane de SSP est de 2,1 mois ($IC_{95\%}$ [2,0 – 2,2]) dans le bras pembrolizumab et de 3,3 mois ($IC_{95\%}$ [2,3 – 3,5]) dans le bras chimiothérapies. L'analyse n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les deux groupes ($HR=0,98$; [$IC_{95\%}$ (0,81 – 1,19) ; $p>0,0151$]).

► Estimation des courbes de survie globale et de survie sans progression

Les courbes de survie SSP et SG de pembrolizumab et chimiothérapies ont été estimées selon des modèles par morceaux, compte tenu du changement structurel de la forme des courbes de survie :

- la première partie des courbes de SSP et SG de pembrolizumab et chimiothérapies est modélisée directement à partir des courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai KEYNOTE 045 jusqu'à 32 semaines pour la SG et 15 semaines pour la SSP,
- la seconde partie est dérivée de l'ajustement des données observées par une fonction paramétrique qui sera extrapolée sur la durée de simulation.

Courbe de survie globale

- Modélisation des courbes de survie

L'hypothèse des hasards proportionnels est rejetée (analyse statistique et graphique des résidus de Schoenfeld). La sélection des modèles paramétriques d'ajustement a été menée de manière indépendante pour pembrolizumab et le bras chimiothérapie. Les données utilisées pour sélectionner et calculer le modèle paramétrique d'ajustement retenu pour l'extrapolation sont uniquement les données observées après le cut-off de 32 semaines. Le nombre de patients à risque est jugé suffisant pour réaliser l'analyse (152 et 105 patients respectivement pour pembrolizumab et chimiothérapies)

La sélection des fonctions paramétriques pour ajuster et extrapoler les données issues de l'essai Keynote 045 repose sur les recommandations en vigueur (Latimer, DSU NICE 14), soit les critères statistiques d'adéquation AIC et BIC, confirmés par l'étude visuelle des courbes de survie et la plausibilité clinique des résultats.

Parmi les 6 fonctions paramétriques d'ajustement testées (exponentielle, Weibull, Gompertz, Log-normale, log-logistique, gamma généralisée), la loi log-logistique a été retenue pour le bras pembrolizumab et la loi de Weibull pour le bras chimiothérapie.

Tableau 7. Extrapolation de la survie globale

	Argumentaire	Conclusion
Pembrolizumab	Critères AIC/BIC - Log-logistique (1^{er} rang AIC et 2nd rang BIC) - Gompertz (2^e rang AIC et 3^e rang BIC) - Exponentielle (4^e rang AIC et 1^{er} rang BIC) Inspection visuelle La loi exponentielle (1^{er} rang BIC) sous-estime la SG globale attendue sur Pembrolizumab. La loi logistique constitue une hypothèse moins favorable à pembrolizumab que la loi Gompertz. Validité clinique /externe <u>Versus analyse actualisée de Keynote 045^a (36,1% à 18 mois)</u> - Loi Gompertz : 36,4% - Loi log-logistique : 35,9 % - Loi exponentielle : 33,5 %	Analyse de référence Les critères statistiques ne permettent pas de choisir entre les trois modèles. Les lois log-logistique et Gompertz estiment le mieux la SG observée à 18 mois dans l'essai Keynote 045. La loi log-logistique est un choix plus conservateur que Gompertz. Le modèle Log-logistique est retenu. Analyses de sensibilité Exponentielle (sous-estimation de la SG de pembrolizumab).
Chimiothérapies	Critères AIC/BIC - Gompertz (1^{er} rang AIC et 2nd rang BIC) - Log-logistique (2^e rang AIC et 3^e rang BIC) - Weibull (3^e rang AIC et 4^e rang BIC) - Exponentielle (5^e rang AIC et 1^{er} rang BIC) Inspection visuelle Les lois Gompertz (1^{er} rang) et log-logistique (2^e rang) maximisent la survie, tandis que les lois Weibull (5^e rang) et exponentielle (6^e rang) minimisent la survie. Validité clinique /externe <u>Versus analyse actualisée Keynote 045^a (20,5% à 18 mois)</u> - Loi Exponentielle : 18,0 % - Loi Weibull : 20% - Loi log-logistique : 21,2% - Loi Gompertz : 21,9 % <u>Versus données vinflunine en vie réelle^b (11% à 24 mois et 6% à 30 mois)</u> - Loi Weibull : 13,4% à 24 mois et 9,2% à 30 mois. - Loi log-logistique : 16,3% à 24 mois et 13,2% à 30 mois - Loi Gompertz : 18,4% à 24 mois et 16,9% à 30 mois <u>Versus données des registres SEERS (11%-12,9% à 24 mois et 5,4%-8% à 36 mois)</u> - Loi exponentielle : 10,2% à 24 mois et 3,3% à 36 mois. - Loi Weibull : 13,4% à 24 mois et 6,4% à 36 mois. - Loi log-logistique : 16,3% à 24 mois et 11,1% à 36 mois - Loi Gompertz : 18,4% à 24 et 16,2% à 36 mois.	Analyse de référence La loi Gompertz minimise au mieux les 2 critères mais elle est rejetée car surestime la SG à long terme. La loi exponentielle (1^{er} rang sur BIC) sous-estime la SG versus toutes les données externes. Sur la base des données externes disponibles, le choix se porte sur la loi de Weibull et la loi log-logistique. La loi de Weibull semble la plus adaptée. La loi de Weibull est retenue en analyse de référence. Analyses de sensibilité Gompertz (surestimation de la SG) Exponentielle (sous-estimation de la SG de pembrolizumab) Log-logistique (surestimation de la survie)

^a Résultats actualisés de l'essai Keynote 045 après un suivi médian de 18,5 mois^b Bellmut et al. 2013

Courbes de survie sans progression

L'hypothèse des hasards proportionnels est rejetée (analyse statistique et graphique des résidus de Schoenfeld). La sélection des modèles paramétriques d'ajustement a été menée de manière indépendante pour pembrolizumab et le bras chimiothérapies. Les données utilisées pour sélectionner et calculer le modèle de survie paramétrique retenu pour l'extrapolation sont uniquement les données observées après le cut-off de 15 semaines.

Le modèle paramétrique pour ajuster et extrapoler les données issues de l'essai Keynote 045 est choisi selon sur la base des critères statistiques AIC et BIC et d'une inspection visuelle. Parmi les 6 fonctions paramétriques d'ajustement testées (exponentielle, Weibull, Gompertz, Log-normale, log-logistique, gamma généralisée), **la loi exponentielle est retenue pour les deux bras.**

Tableau 8. Extrapolation de la survie sans progression

Argumentaire		Conclusion
Pembrolizumab	Critères AIC/BIC - Weibull (1 ^{er} rang AIC et 2 ^e rang BIC) - Exponentielle (2 ^e rang AIC et 1 ^{er} rang BIC) Inspection visuelle La loi exponentielle minimise la SSP à long terme. Validité clinique /externe NR	Analyse de référence Les critères statistiques ne permettent pas de choisir entre les deux modèles. Le modèle exponentiel est retenu (choix conservateur)
		Analyses de sensibilité Weibull (2 ^e modèle pertinent) Log-normale (maximise la SSP)
Chimiothérapies	Critères AIC/BIC - Exponentielle (1 ^{er} rang AIC et 1 ^{er} rang BIC) Inspection visuelle Les lois exponentielle et Weibull sont presque superposées Validité clinique /externe NR	Analyse de référence Le modèle exponentiel est retenu sur les critères AIC/BIC Analyses de sensibilité Weibull (2 ^e modèle pertinent) Log-logistique (maximise la SSP)

Récapitulatif des choix méthodologiques pour modéliser les courbes de survie

Tableau 9 : modèles par morceaux appliqués pour estimer les courbes de survie

Analyse principale			Analyses de sensibilité	
SSP	0 à 15 semaines	Après 15 semaines	Cut off 15 semaines	Cut off 9 semaines
Pembrolizumab	Courbes Kaplan Meier de l'essai Keynote 045	Exponentielle	Weibull, Log-normale	Log-normale
Chimiothérapies		Exponentielle	Weibull, log-logistique	Gamma généralisée
SG	0 à 32 semaines	Après 32 semaines	1. Cut off 0 semaine 2. Cut off 24 semaines 3. Cut off 32 semaines 4. Cut off 40 semaines	Contrôle du cross-over (32 semaines)
Pembrolizumab	Courbes Kaplan Meier de l'essai Keynote 045	Log-logistique	1. Log normale 2. Gompertz, exponentielle 3. Exponentielle 4. Log-normale	NA
Chimiothérapies		Weibull	1. Log-logistique, exponentielle 2. Log-normale 3. Gompertz, exponentielle, log-logistique 4. Exponentielle	Exponentielle, Gompertz, Weibull, log-logistique

Analyse de la HAS

La méthodologie retenue pour modéliser les courbes de survie globale et de survie sans progression est transparente et conforme.

Cependant, il aurait été nécessaire de discuter la plausibilité des propriétés des modèles retenus (notamment hypothèse de rapport des risques proportionnel et l'hypothèse *d'accélération Failure Time*).

► Données introduites dans le modèle

Les Figure 2 et Figure 3 présente les courbes de SG et de SSP introduites dans le modèle pour l'analyse de référence.

Figure 2. Courbes de SG pour pembrolizumab et les chimiothérapies

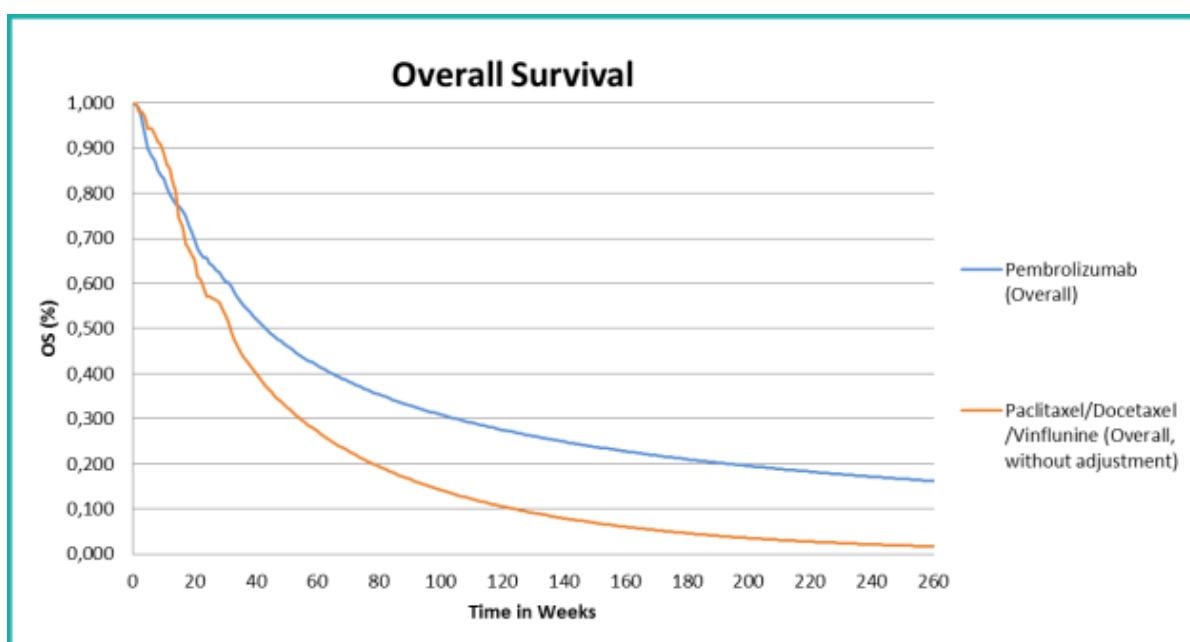
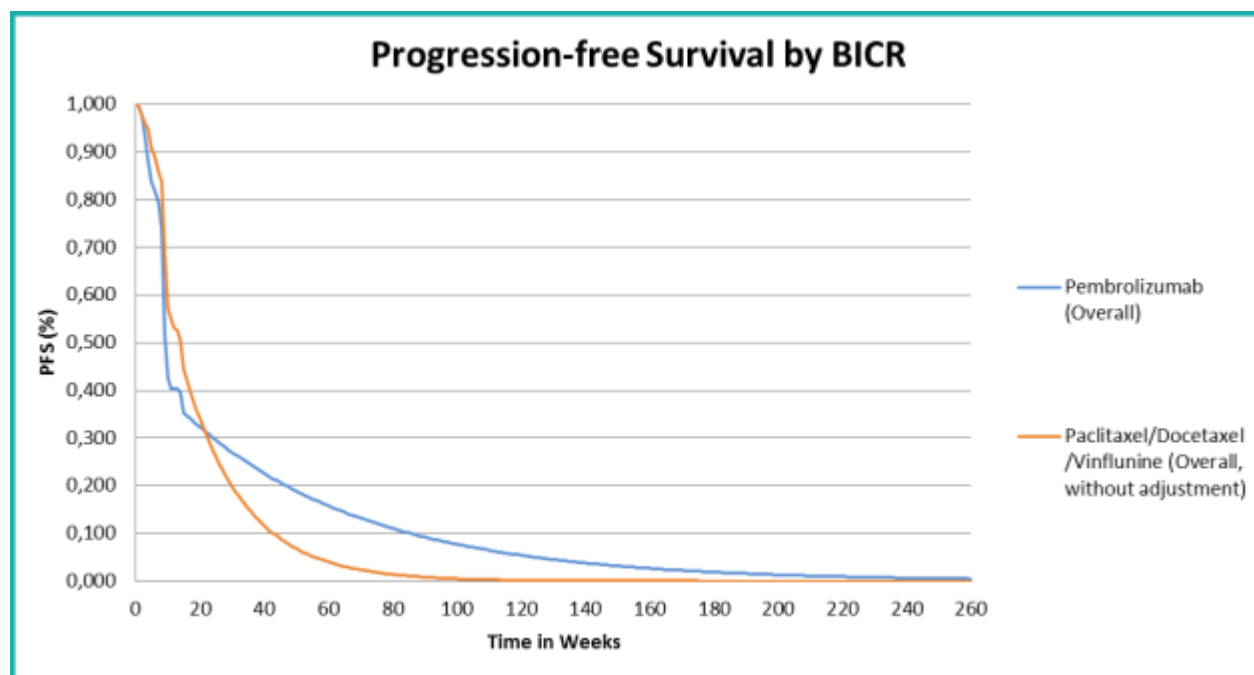


Figure 3. Courbes de SSP pour pembrolizumab et les chimiothérapies



6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent

► Estimation des fréquences d'événements indésirables

Les fréquences de patients ayant reporté un événement indésirable de grade 3 à 4 lié au traitement ont été identifiées à partir de l'essai Keynote 045. La règle de sélection des EI était une fréquence ≥ 1 % dans un des deux bras.

Une pondération est appliquée sur les fréquences observées de patients ayant subi au moins un des EI de grade 3/4 sélectionnés, pour tenir compte de la récurrence et de l'ensemble des EI liés aux traitements (pas uniquement les ≥ 1 %). Le score de pondération est estimé par le rapport de la proportion de patients ayant subi un EI (120,68% dans le bras pembrolizumab et 188,63% dans le bras chimiothérapies) et de la proportion totale de patients ayant subi un EI sélectionné (44,36% dans le bras pembrolizumab et 127,45% dans le bras chimiothérapies).

Les coefficients de pondération appliqués sont 2,72 dans le bras pembrolizumab et 1,48 dans le bras chimiothérapies).

Les EI et les fréquences associées sont reportés dans le Tableau 10.

Tableau 10. Fréquence des événements indésirables de grades 3 et 4, liés au traitement, ≥1% reportés dans l'essai Keynote 045 et pondérée pour tenir de la fréquence totale des EI

Evènements indésirables de grade 3-4 liés aux traitements ≥ 1%	Pembrolizumab	Chimiothérapies
Anémie	28,64%	23,22%
Anorexie	10,23%	1,74%
Asthénie/Fatigue	12,27%	17,41%
Constipation	3,07%	9,29%
Déshydratation	4,09%	2,32%
Diarrhée	5,11%	2,32%
Elévation des transaminases	10,23%	0,00%
Hématurie	7,16%	2,90%
Infection (septicémie)	1,02%	4,06%
Infection du tractus urinaire	17,39%	6,96%
Nausées	3,07%	2,90%
Neuropathie périphérique sensorielle	0,00%	2,90%
Neutropénie	3,07%	84,74%
Neutropénie fébrile	0,00%	12,19%
Perturbation hydro-électrolytique	8,18%	9,87%
Pneumonite	5,11%	0,00%
Stomatite	1,02%	2,32%
Thrombocytopénie	1,02%	3,48%
Total des événements indésirables ≥1% pondéré sur la fréquence des EI totale	120,68%	188,63%

► Estimation des arrêts de traitement

La modélisation des arrêts de traitement repose sur les données observées dans l'essai KEY-NOTE-045, ajustées selon un modèle paramétrique.

Le modèle paramétrique pour ajuster et extrapoler les données issues de l'essai est choisi sur la base des critères statistiques AIC et BIC et d'une inspection visuelle. Parmi les 6 fonctions paramétriques d'ajustement testées (exponentielle, Weibull, Gompertz, log-normale, log-logistique, gamma généralisée), la loi de Weibull est retenue pour pembrolizumab et la loi gamma généralisée retenue pour le bras chimiothérapies.

Argumentaire		Conclusion
Pembrolizumab	Critères AIC/BIC - Weibull (1^{er} rang AIC et BIC) - GammaGen (2^e rang pour AIC et BIC) Inspection visuelle La loi exponentielle minimise la durée de traitement alors que la loi Log-Normale la maximise. Validité clinique /externe NR	Analyse de référence Le modèle de Weibull sur les critères AIC/BIC Analyses de sensibilité Exponentielle (minimise la durée de traitement) Log-normale (maximise la durée de traitement)
Chimiothérapies	Critères AIC/BIC - GammaGen (1^{er} rang AIC et BIC) - Weibull (2^e rang pour AIC et BIC) Inspection visuelle La loi GammaGen minimise la durée de traitement alors que la loi Log-Logistique la maximise. Validité clinique /externe NR	Analyse de référence Le modèle Gamma généralisée sur les critères AIC/BIC Analyses de sensibilité Log-logistique (maximise la durée de traitement)

Analyse HAS

Les fréquences d'événements indésirables et les durées de traitements sont correctement modélisées.

6.4.6 Processus de validation

Validation interne du modèle

- Vérification des formules, et des macros pour les analyses de sensibilité.
- Validation des choix méthodologiques par un comité scientifique composé des professeurs Stéphane Culine et Morgan Roupret et de Julia Bonastre.
- Comparaison des simulations pour la survie sans progression, aux durées médianes observées dans l'essai. Le modèle simule correctement la durée médiane de survie sans progression observée dans l'essai, pour pembrolizumab (2,1 mois vs 2,1 mois) et pour le bras chimiothérapie (3,2 mois vs 3,3 mois).
- Comparaison des simulations pour les durées de traitement aux durées médianes et moyennes observées dans l'essai. Le modèle simule correctement la médiane de traitement observée dans l'essai, pour pembrolizumab (3,45 mois vs 3,45 mois) et pour le bras chimiothérapie (1,54 mois vs 1,54). En revanche, il surestime la durée moyenne sous pembrolizumab (5,6 mois vs 5,6 mois) et sous-estime la durée moyenne sous chimiothérapies (2,74 mois vs 2,74 mois). Les pourcentages de patients encore traités à 3, 6 et 12 mois confirment ce résultat.

Validation externe des courbes de survie modélisées

Les sources externes rapportant des données de survie globale jusqu'à 36 mois ont été utilisées pour sélectionner les modèles paramétriques.

Pour la survie globale, les autres données disponibles pour valider les sorties du modèle sont : les données de la base américaine « Surveillance, Epidemiology and End Results » (SEERS) à 5 ans et les données de survie à long-terme de pembrolizumab dans le mélanome avancé.

Les données de la base SEERS rapportent une survie à 5 ans de 15 % des patients avec un cancer de la vessie à un stade avancé (stade IV) et de 5 % des patients avec des métastases. Ces données sont calculées sur la période 2007-2013 ; elles sont antérieures à l'arrivée des immunothérapies. Dans le modèle, la survie à 5 ans avec pembrolizumab est de 16 % et la survie à 5 ans avec les chimiothérapies est de 1,7 %.

Selon l'industriel, les données sur le mélanome suggèrent un effet prolongé de pembrolizumab sur le long terme, avec le maintien des taux de survie globale à des niveaux élevés.

Analyse HAS

Il n'existe pas de donnée à long terme qui permette de valider les sorties du modèle sur la SG de pembrolizumab.

- L'analyse actualisée de l'essai Keynote 045 et l'étude de Bellmunt et al. sur la vinflunine ayant servis pour sélectionner les modèles paramétriques, elles ne peuvent être de nouveau utilisées pour valider les sorties du modèle.
- Les données de la base américaine « Surveillance, Epidemiology and End Results » (SEERS) sont antérieures à l'arrivée des immunothérapies, elles ne sont donc pas adaptées pour valider les sorties du bras pembrolizumab.

La survie simulée à 5 ans pour les chimiothérapies semble sous-estimée par rapport aux données SEERS (1,7 % simulés versus 15 % des patients avec un cancer de la vessie à un stade avancé (stade IV) et 5 % des patients avec des métastases.

6.5 Mesure et valorisation des états de santé*Sources de données*

Les données d'utilité sont issues de l'essai clinique Keynote 045. Le questionnaire EQ-5D-3L a été collecté aux cycles 3, 6, 9, puis toutes les 6 semaines jusqu'au cycle 57.

L'algorithme français de dérivation de l'utilité est utilisé pour l'ensemble des patients de l'essai.

Méthode d'estimation des scores d'utilité

Plusieurs hypothèses sont posées :

- les scores d'utilité sont supposés indépendants du traitement reçu⁶, l'ensemble des données recueillies dans l'essai sont utilisées afin de d'assurer une estimation plus robuste ;
- la désutilité associée à une administration par IV est supposée négligeable.

⁶ Dans l'essai Keynote 045, la différence d'utilité par état de santé entre les différents bras de traitement est statistiquement significative. Néanmoins, la différence n'est pas cliniquement pertinente ($0,063 < \text{seuil } 0,08$) dans l'état pré-progression. Même si la différence est cliniquement pertinente ($1,117 > \text{seuil } 0,08$) dans l'état post-progression, il a été choisi de considérer une utilité moyenne pour tous les traitements (issue d'un bras poolé Pembrolizumab/Paclitaxel/Docétaxel/Vinflunine), afin d'avoir une approche homogène entre les scores d'utilités pré et post-progression.

Les scores d'utilité ont été estimés pour chaque état du modèle (sans progression et post-progression) et une désutilité a été appliquée en cas de survenue d'un EI.

- Le score SSP est estimé en calculant l'utilité moyenne des patients avant progression et sans EI. Le score SPP est estimé en calculant l'utilité moyenne des patients après progression.
- La désutilité associée à la survenue d'un EI, quel qu'il soit, correspond à la différence entre l'utilité moyenne des patients sans EI et l'utilité moyenne des patients avec EI (questionnaires collectés au moment d'un événement indésirable de grade 3 ou 4). Le type d'événement n'est pas connu.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour estimer l'impact de cette méthode, par rapport à deux autres méthodes : estimation des utilités tenant compte du délai avant décès ; estimation des utilités à partir d'un questionnaire spécifique (EORTC QLQ-C30).

La désutilité associée à un événement indésirable tient compte de la durée moyenne des EI de grade 3 à 4 observés dans l'essai Keynote 045. Elle est estimée à 13,6 jours en moyenne (erreur standard 1,20).

Tableau 11. Scores d'utilité et de désutilités dans le modèle

Etat de santé	N de patients	N de scores	Utilité moyenne	IC 95%
Pré-progression	462	1621	0,706	0,692 – 0,721
Avec EI	140	286	0,598	0,559 – 0,636
Sans EI	396	1335	0,73	0,714 – 0,746
Post-progression	320	742	0,605	0,578 – 0,632

La désutilité moyenne associée à un EI est estimée à 0,132.

Analyse HAS

La méthode utilisée pour estimer les scores d'utilité associés aux états du modèle est conforme aux recommandations.

L'hypothèse d'une valorisation indépendante des traitements est vraisemblablement défavorable au produit, puisque les scores d'utilité issus de l'essai sont significativement plus élevés pour le bras pembrolizumab.

Concernant la méthode utilisée pour les événements indésirables, elle ne correspond pas à la méthodologie communément utilisée, qui consiste à identifier une désutilité pour chaque EI. L'impact d'une mésestimation de la désutilité associées aux EI de pembrolizumab est cependant marginal.

6.6 Mesure et valorisation des coûts

6.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts d'acquisition des traitements, les coûts d'administration pour les traitements par voie intraveineuse (IV) y compris le transport, les coûts de suivi, les coûts de prise en charge des événements indésirables, les coûts post-progression et les coûts de fin de vie.

6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro 2017.

Tableau 12 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Pembrolizumab	200 mg toutes les 3 semaines		
Docétaxel, paclitaxel, vinflunine		NA	Intra-GHS
Administration IV en HJ		417,72 € ₂₀₁₇ (hors molécules facturées en sus)	ENCC ₂₀₁₅ (GHM28Z07Z) Répartition public/privé PMSI ₂₀₁₅
Transport A/R	24 % des patients	Coût unitaire : 96,84 € Coût moyen : 23,59 € ₂₀₁₇	EGB ₂₀₁₃ (% trajets remboursés) DAMIR ₂₀₁₅ (montant et type transport)
Coût de suivi Consultations+transport A/R Actes de biologie		Total par semaine : Pembro=33,74 €/sem Chimio = 30,59€	HAS, INCa, RCP (calendrier) EGB ₂₀₁₃ (coût consultation) NABM, AMELI, DAMIR ₂₀₁₅
Soins hospitaliers pré-progression (chimiothérapies, hors séances)	€ pour jours en moyenne	Coût/sem : € ₂₀₁₇	Etude ENC ₂₀₁₄
Traitement de support G-CSF	1 inj toutes les 3 semaines Pembro : 0,4 % patients Chimio : 31,4 % patients	980,10 €/seringue	Essai Keynote 045 (% Patients) BDPM (tarif pegfilgrastim)
EPO	1 inj toutes les 3 semaines Pembro : 1,9 % patients Chimio : 5,9 % patients	695,73 €/stylo pré-rempli	BDPM (tarif Aranesp 500 µg)
Injection à domicile		7€	AMI+maj. acte unique+déplacement
Effets secondaires	Hospitalisation (transport)	Coût unitaire*	
Anémie	42 %	5 569 €	
Anorexie	30 %	4 211 €	
Asthénie/Fatigue	20 %	571 €	
Diarrhée	32 %	2 790 €	
Infection (septicémie)	60 %	3 380 €	
Nausées	50 %	1 995 €	
Neutropénie	2 %	90 €	
Neuropathie périphérique sensorielle	6 %	252 €	
Stomatite	6 %	468 €	
Déshydratation	100 %	3 803 €	
Hématurie	100 %	3 808 €	
Pneumonie	100 %	5 856 €	
Thrombocytopénie	25 %	215 €	
Elévation des transaminases	50 %	3 561 €	
Neutropénie fébrile	40 %	845 €	
Constipation	0 %	31 €	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Hyponatrémie (perturbation hydro-électrolytique)	100 %	3 861 €	PMSI (ENC 2015)
Infection du tractus urinaire	100 %	3 437 €	
Post-progression (hôpital) Fin de vie	██████ € pour ██████ jours en moyenne	██████ €/sem ██████ €	██████

* Le coût unitaire des EI intègre le pourcentage de patients hospitalisés et les coûts de transport.

Descriptif

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

- Les posologies correspondent à celles des RCP

En cas d'IV, l'administration est supposée faite en hôpital de jour, dans la mesure où seules 3,84 % des séances se font en HAD (données ATIH, 2015). Un coût de transport est considéré pour chaque séance.

En cas de prise orale, il est supposé une consultation par un oncologue en milieu hospitalier six à dix fois par an.

Coût des soins de supports

Des facteurs de croissance sont prescrits (G-CSF et EPO).

Coûts des effets indésirables

Le coût des événements indésirables est estimé à partir d'une revue de la littérature.

Le coût des hospitalisations pour effet indésirable est fondé sur l'article de Wehler et al., qui rapporte le pourcentage de patients hospitalisés, ainsi que le coût d'un événement avec ou sans hospitalisation (hypertension, neutropénie fébrile, dyspnée).

Coûts post-progression

Il est supposé que les patients ne reçoivent aucun traitement actif. Ils sont cependant hospitalisés.

Coûts de la ligne ultérieure de traitement

Après progression, aucun traitement actif n'est pris en compte, les patients reçoivent uniquement les soins de support. Une analyse de sensibilité permet de mesurer l'impact de cette hypothèse, en prenant en compte un coût de ██████ € pour les immunothérapies et 1 066 € pour les chimiothérapies correspondant à une durée moyenne de traitement de 6 semaines.

Analyse HAS

Les coûts sont correctement intégrés dans le modèle.

La méthodologie appliquée pour évaluer les coûts post-progression n'est pas cohérente avec les données d'efficacité, qui ne sont pas contrôlées sur le cross-over. Cependant, l'impact de cette hypothèse simplificatrice est défavorable au produit, puisque l'intégration de coûts de traitements post-progression se traduit par une réduction du RDCR de 2,4 %.

6.7 Résultats et analyses de sensibilité

6.7.1 Résultats de santé

Selon les sorties du modèle déposé par l'industriel, les patients traités par pembrolizumab ont bénéficié d'une durée de vie moyenne de 1,57 années versus 0,94 année avec la chimiothérapie. Il est attendu un gain moyen de survie par patient de l'ordre de 7,6 mois, et de 4,8 mois en parfait état de santé.

Les patients avec pembrolizumab passent plus de temps en moyenne dans l'état sans progression que ceux du bras chimiothérapies (■ mois vs 4,5 mois), malgré des progressions précoces plus importantes (médiane inférieure pour pembrolizumab par rapport au bras chimiothérapie : 2,1 mois vs 3,2 mois).

Tableau 13 : Résultats de santé à 5 ans (actualisés), exprimés en survie moyenne et en QALYs cumulés par patient

	Année de vie en SSP	Année de vie en SPP	Total années de vie
Pembrolizumab	■	1,02	1,57
Chimiothérapies	0,37	0,57	0,94
	QALY en SSP	QALY en PP	Total QALY
Pembrolizumab	■	0,62	1,01
Chimiothérapies	0,26	0,34	0,61

6.7.2 Résultats de l'analyse de coût

La prise en charge sur 5 ans d'un patient traité par pembrolizumab en L2 coûte en moyenne 81 327 € versus 19 287 € pour les chimiothérapies.

Tableau 14 : Coûts par poste sur 5 ans

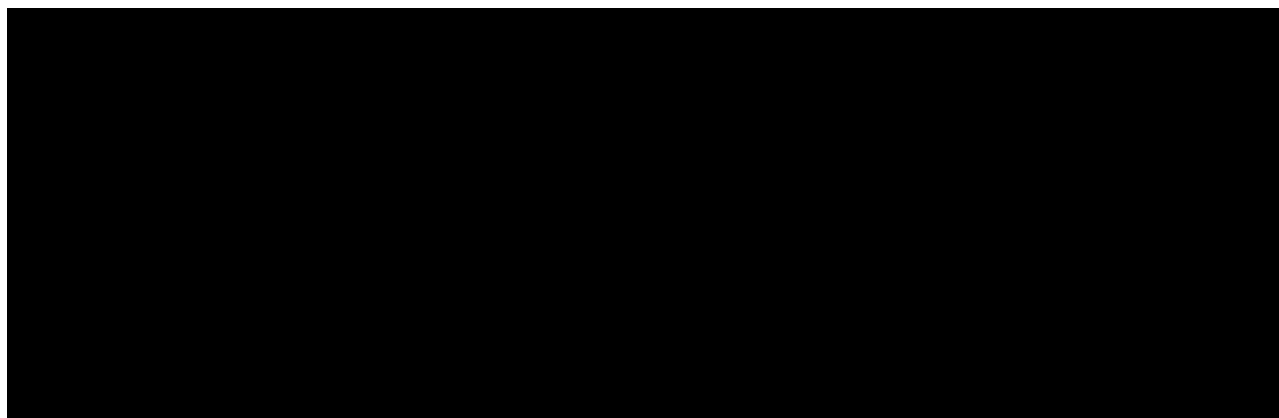
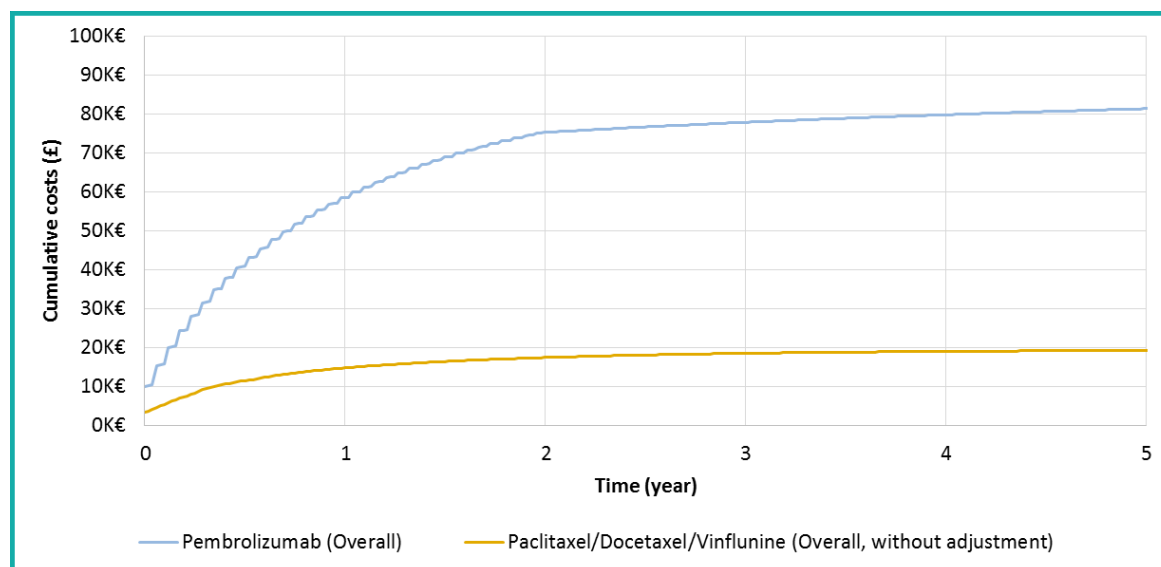


Figure 4 : Coûts cumulés sur 5 ans

6.7.3 Résultats de l'étude d'efficience

Le RDCR de pembrolizumab versus chimiothérapies est estimé à 153 185 €/QALY.

Tableau 15 : Résultat de l'ACR

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
chimiothérapies	19 287	0,61	0,94	-	-
pembrolizumab	81 327	1,01	1,57	98 864	153 185

6.7.4 Analyse de l'incertitude

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation (analyse de référence)

Horizon temporel / Durée de simulation

Les RDCR sont estimés à 247 188 €/QALY (+61 %) à 3 ans et 99 052 €/QALY à 10 ans (-35 %).

La majorité des gains de santé de pembrolizumab étant associée à l'état post-progression, plus l'horizon temporel est grand, plus le gain en QALY est important et donc plus le RDCR est petit.

Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés à 142 355 €/QALY (-7,1 %) et 158 676 €/QALY (+3,6 %) pour des taux d'actualisation de 0 % et 6 % respectivement.

Compareurs

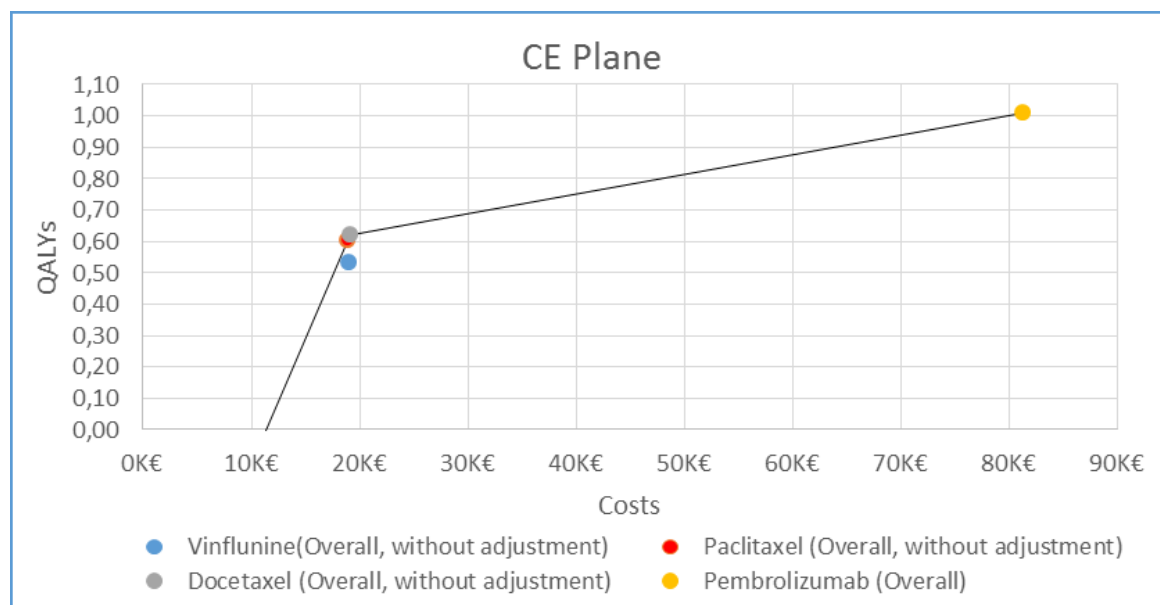
L'impact du choix du comparateur composite « chimiothérapie au choix du médecin » est testé à partir d'une analyse en scénario, réalisée en introduisant les trois chimiothérapies distinctement (vinflunine, docétaxel, paclitaxel).

Le RDCR de pembrolizumab est estimé versus docétaxel à 158 993 €/QALY (+3,8 %).

Tableau 16 : Résultat de l'ACR (analyse en scénario)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Paclitaxel	18 909	0,601	
Vinflunine	19 004	0,533	Dominé strict
Docétaxel	19 143	0,620	12 464
Pembrolizumab	81 327	1,011	158 993

Figure 5 : Frontière d'efficience en distinguant les trois chimiothérapies (analyse en scénario)



b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Hypothèses d'âge, de poids et de surface corporelle de la population simulée.

Dans l'analyse de référence, les caractéristiques d'âge, de poids et de surface corporelle de la population simulée, sont celles de l'étude française [REDACTED]. Retenir les caractéristiques de la population de l'essai KEYNOTE-045 n'a aucun impact sur le RDCR.

Hypothèses de modélisation des données et d'extrapolation des courbes de survie

Tableau 17 : analyses de sensibilité sur le choix des fonctions d'ajustement des données de survie pour pembrolizumab et chimiothérapie (cut off à 15 semaines pour la SSP et 32 semaines pour SG)

	Hypothèse alternative	Analyse de référence 153 185 €/QALY	RDCR (€/QALY)	variation du RDCR
SSP pembrolizumab	KM + Weibull à S15	KM + exponentielle à S15	150 511	-1,7 %
	KM + log-normale à S15		144 867	-5,4 %
SSP chimiothérapie	KM + Weibull à S15	KM + exponentielle à S15	153 231	0 %
	KM + log-logistique à S15		155 575	+1,6 %
SG pembrolizumab	KM + exponentielle à S32	KM + log-logistique à S32	267 775	+74,8 %
SG Chimiothérapie	KM + Gompertz à S32	KM + Weibull à S32	263 360	+71,9 %
	KM + exponentielle à S32		138 325	+9,7 %
	KM + log-logistique à S32		188 286	+22,9 %

Tableau 18 : analyses de sensibilité sur le choix de la date de cut off pour extrapoler les données de survie globale (non contrôlées sur le switch over)

	Pembrolizumab	Chimiothérapie	RDCR (€/QALY)	variation du RDCR
SG	(Log-logistique)	(Weibull)		
Modélisation dès S0	Log-normale	Log logistique	179 091	+16,9 %
	Log-normale	Exponentielle	158 590	+3,5 %
Modélisation à S24	Gompertz	Log normale	137 224	-10,4 %
	Exponentielle	Log normale	271 328	+77,1 %
Modélisation à S40	Log-normale	Exponentielle	139 972	-8,6 %
SSP	(Exponentielle)	(Exponentielle)		
Modélisation dès S9	Log normale	Gamma généralisée	143 203	-6,5 %

Hypothèses nécessaires au calcul des coûts

i. Hypothèse sur le prix de pembrolizumab

L'équation qui permet d'obtenir le RDCR à partir du prix de pembrolizumab est la suivante :

RDCR = [REDACTED]

Tableau 19 : Analyse déterministe sur le prix de pembrolizumab

PPTTC (€) Flc 50 mg	RDCR (€/QALY)	% de variation
[REDACTED] € / flacon (XXX %)	99 945 €/QALY	-34,8 %
[REDACTED] € / flacon (XX %)	126 566 €/QALY.	-17,4 %
[REDACTED] € / flacon (XXX %)	133 221 €/QALY	-13,0 %
[REDACTED] € / flacon (référence)	153 185 €/QALY	
[REDACTED] € / flacon (XXX %)	166 496 €/QALY	+8,7 %
[REDACTED] € / flacon (XXX %)	179 806 €/QALY	+17,4 %

ii. Hypothèse sur la durée de traitement

L'analyse de référence suppose une durée de traitement correspondant à ce qui a été observé dans l'essai KEYNOTE-045, avec une durée maximale de 2 ans pour pembrolizumab.

Durée de traitement maximale	RDCR (€/QALY) (% de variation)
Pembro jusqu'à progression avec une durée maximale de 6 mois	85 941 €/QALY (-43,9 %).
Pembro jusqu'à progression, sans durée maximale	175 874 €/QALY (+14,8 %).
Pembro et chimio avec une durée maximale de 6 mois	85 339 €/QALY (-44,4 %)
Pembro et chimio sans durée maximale	174 775 €/QALY (+14,1 %)
Méthode d'estimation	
Temps passé dans l'état sans progression	133 994 €/QALY (-12,5 %).

iii. Choix du modèle paramétrique sur la durée de traitement

Tableau 20 : analyses de sensibilité sur le choix des fonctions d'ajustement des durées de traitement pour pembrolizumab et chimiothérapie

	Hypothèse alternative	Analyse de référence 153 185 €/QALY	RDCR (€/QALY)	variation du RDCR
Pembrolizumab	Exponentielle	Weibull	149 231	-2,6 %
	Log-normale		164 932	+7,7 %
Chimiothérapie	Log-logistique	Gamma généralisée	153 249	0 %

iv. Autres hypothèses sur les coûts

En prenant en compte des coûts de traitement post-progression dans les deux bras, le RDCR est réduit de -2,4 % (149 474 €/QALY).

En faisant l'hypothèse d'une répartition 50/50 des G-CSF et de l'EPO pour estimer les coûts des traitements concomitants, l'impact sur le RDCR est marginal (152 321 €/QALY, -0,6 %).

Données et Sources de données

- i. Utilisation de données de survie globale corrigée du switch over dans le bras chimiothérapie.

Le coût-résultat de pembrolizumab est réduit en appliquant un ajustement, puisque la correction se traduit par une SG réduite dans le bras comparateur. Les trois méthodes d'ajustement testées ont des résultats relativement proches ; les variations du RDCR sont comprises entre -7 % à -19 %.

	Analyse de référence 153 185 €/QALY	RDCR (€/QALY)	variation du RDCR
Méthode de correction du cross over			
Ajustement 2-stage		141 743	-7,5 %
Ajustement RPSFT		123 718	-19,2 %
Ajustement IPCW		141 949	-7,3 %
Ajustement 2-stage en modifiant le modèle paramétrique (SG, chimiothérapie)			
Gompertz		260 116	+69,8 %
Exponentielle		128 241	-16,3 %
Log-logistique		169 341	+10,5 %
Ajustement 2-stage en modifiant le cut-off et les lois			
Modélisation à S0	Pembro : Log-normale	161 662	+5,5 %
	Chimio : Log-logistique		
	Pembro : Log-normale	147 504	-3,7 %
	Chimio : Exponentielle		
Modélisation à S24	Pembro : Gompertz	125 106	-18,3 %
	Chimio : Log-normale		
	Pembro : exponentielle	223 378	+45,8 %
	Chimio : Log-normale		
Modélisation à S40	Pembro : Log-normale	129 408	-15,5 %
	Chimio : Exponentielle		

- ii. Méthode d'estimation des scores d'utilité à partir des données de l'essai Keynote 045

Deux approches, différentes de celle retenue en analyse de référence (EQ-5D 3L), ont été testées en analyses de sensibilité.

En retenant l'approche « délai avant décès », le RDCR est réduit (122 389 €/QALY, -20,1 %). L'approche testée consiste à définir des scores d'utilité en fonction de la durée avant décès et non en fonction des états du modèle avant et après progression.

En retenant l'approche EORTC QLQ-C30, le RDCR est réduit (120 242 €/QALY, -21,5 %). L'approche testée consiste à transformer les scores EORTC par la fonction de mapping publiée par Kim et al. (2012). Les scores moyens par état du modèle sont plus élevés que ceux estimés à partir de l'EQ-5D.

iii. Hypothèse d'utilités différenciées selon les bras de traitement

L'analyse de référence considère des scores d'utilité indifférenciés selon les bras de traitement. En considérant des scores d'utilité spécifiques à chacun des bras de traitement uniquement en post-progression, le RDCR est réduit de -4,3 % (146 646 €/QALY) et en considérant des scores d'utilité spécifiques à chacun des bras de traitement sur les deux états pré et post-progression, le RDCR est réduit de -3,5 % (147 766 €/QALY).

iv. Impact des désutilités sur les effets indésirables

En ne prenant pas en compte de désutilité associées aux effets indésirables, l'impact est négligeable (154 459 €/QALY, +0,8 %).

c) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyse de sensibilité déterministe

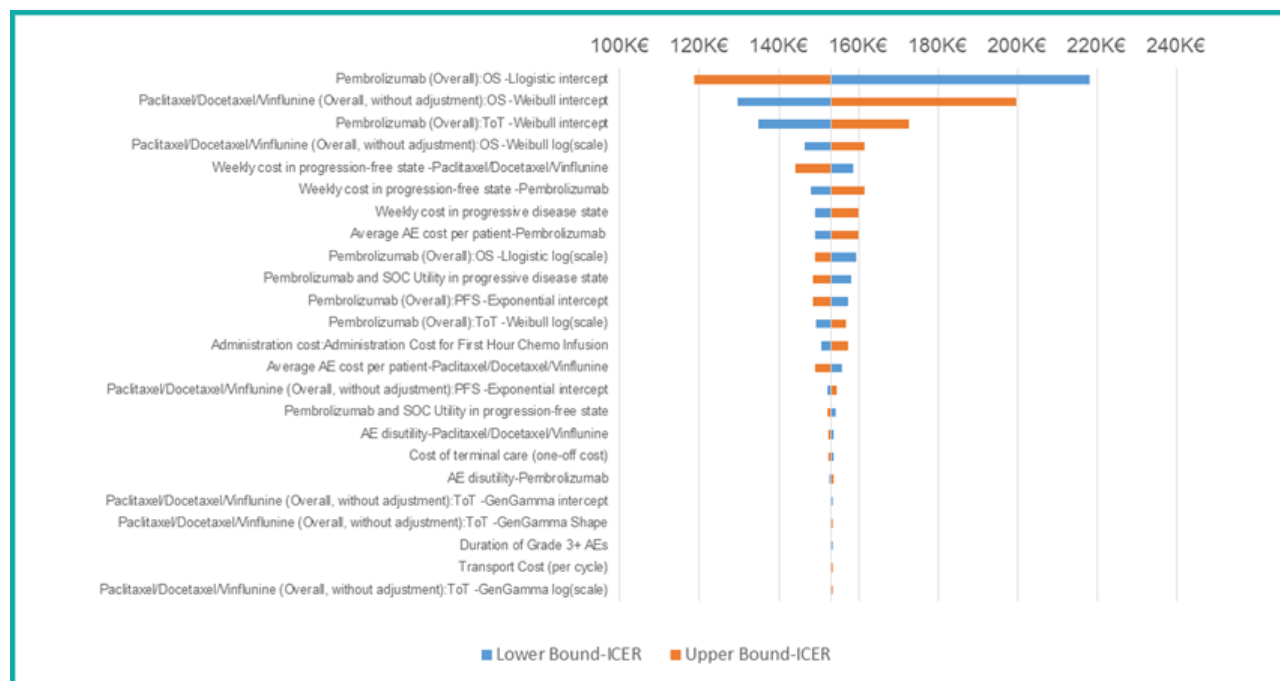
Le tableau ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR.

Les paramètres qui ont le plus d'influence sur le RDCR sont ceux correspondant aux extrapolations des survies globales de pembrolizumab et du bras comparateur, avec des intervalles pour le RDCR respectivement de [118 667 €/QALY ; 218 124 €/QALY] et [129 540 €/QALY ; 199 702 €/QALY].

A un degré moindre, l'extrapolation de la durée de traitement de pembrolizumab joue sur la valeur du RDCR ([134 811 €/QALY; 172 617 €/QALY]).

Tableau 21 : Analyses de sensibilité déterministes

Analyse principale 153 185 €/QALY			RDCR (€/QALY) associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	max
SG pembro. Cste fonction LogLogistique (IC95%)	4,31	3,82 - 4,81	218 124	118 667	-23 %	+42 %
SG chimio. Cste fonction weibull (IC95%)		3,57 – 4,34	129 540	199 702	-15 %	+30 %
DdT pembro. Cste fonction de Weibull (IC95%)	3,31	3,11 – 3,51	134 811	172 617	-12 %	+13 %
SG chimio. Log(scale) fonction weibull (IC95%)		-0,054-0,435	146 559	161 613	-4 %	+6 %
Coût suivi SSP (chimio)		185 – 485	158 707	144 238	-6 %	+4 %
Coût suivi SSP (pembro)		118 - 309	148 004	161 580	-3 %	+5 %
Coût suivi SPP	190,4	118 – 309	148 945	160 055	-3 %	+4 %
Coût des EI		2685-7048	149 074	159 847	-3 %	+4 %
SG pembro. Log(scale) fonction LogLogist (IC95%)	0,13	-0,13 – 0,39	159 313	149 015	-3 %	+4 %
U(.) en SPP (IC95%)	0,605	0,577 – 0,632	158 048	148 665	-3 %	+3 %
SSP pembro. Cste fonction expo (IC95%)		3,73 – 4,31	157 316	148 414	-3 %	+3 %

Figure 6 : Graphique de Tornado

Analyses de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- Les utilités (loi bêta, intervalles de confiances 95 %)
- Les désutilités liées aux EI (loi bêta, variation ± 10 %)
- La durée des événements indésirables (loi normale)

- Coûts d'administration, coût de transport, coût de suivi, coûts de fin de vie, coût des effets indésirables (log-normal, variation $\pm 25\%$)
- Modèles de survie (normale multivariée, bornes basses et hautes des paramètres des lois statistiques définies par les valeurs à 2,5 % et 97,5 % des lois normales centrées sur les paramètres).

Les RDCR de l'analyse de sensibilité probabiliste avec le prix revendiqué dans l'analyse de référence varient de 85 543 €/QALY gagné à 887 377 €/QALY gagné et ont en moyenne une valeur de 165 276 €/QALY gagné. Au total, 95% des RDCR sont situés dans l'intervalle [115 436 € ; 240 636 €].

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que la probabilité pour pembrolizumab d'être la stratégie qui maximise le bénéfice net atteint 80 % est d'environ 191 000 €/QALY.

Figure 7 : plan coût-résultat

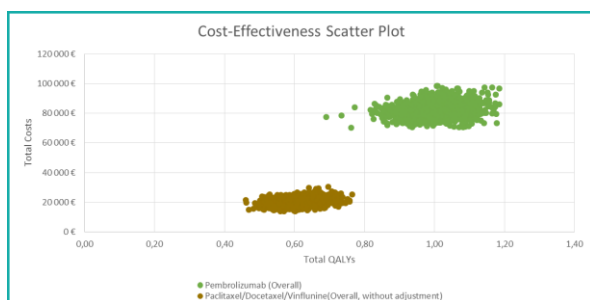


Figure 9: courbe d'acceptabilité multi-options



6.8 Discussion et conclusion

6.8.1 Discussion par l'industriel des résultats

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus, les résultats de l'analyse médico-économique de pembrolizumab versus les traitements de chimiothérapie standards sur un horizon temporel de 5 ans montrent que :

- le bénéfice clinique apporté par pembrolizumab est important, avec 1,57 années de survie en moyenne, dont la moitié en survie sans progression, soit un gain de 0,41 QALY et de 0,63 AV ;
- le surcoût total est de 62 040 € ;
- le RDCR de pembrolizumab est estimé à 153 185 €/QALY (IC95% [115 000 ; 240 000 €/QALY]).

L'incertitude autour des résultats présentés repose principalement sur l'estimation des extrapolations de la SG, la durée de simulation considérée et le prix revendiqué de pembrolizumab.

Concernant l'extrapolation de la survie globale, la comparaison des survies simulées dans le bras pembrolizumab et dans le bras comparateur est jugée rassurante, dans la mesure où elle correspond aux données disponibles à ce jour (recul à 18 mois pour pembrolizumab et 36 mois pour les chimiothérapies).

Concernant la durée de simulation, l'impact sur le RDCR s'explique du fait que la variation de la durée de simulation se reporte sur la durée de l'état post-progression et que la majorité des gains de santé de pembrolizumab est associée à l'état post-progression. Cependant, le choix d'une durée de simulation de 5 ans est justifié au regard de l'histoire naturelle de la maladie.

Enfin, le prix revendiqué de pembrolizumab a un impact quasi-linéaire sur le résultat de l'analyse médico-économique. Le RDCR varie de 99 945 €/QALY gagné (-35 %) à 179 806 €/QALY gagné (+17 %) pour des variations de [REDACTED] % du prix revendiqué.

A l'exception de ces trois paramètres, les RDCR obtenus dans les autres analyses de sensibilité montrent que les choix effectués sont conservateurs par rapport à la démarche d'évaluation entreprise. Par ailleurs, l'analyse de référence utilise les résultats de survie globale du bras comparateur non ajustés sur le switch-over, alors que tous les résultats des scénarios utilisant des données ajustées sont plus favorables à pembrolizumab. Enfin, l'hypothèse d'équivalence de la prise en charge post-progression pour toutes les stratégies thérapeutiques peut également être considérée comme une hypothèse de nature à jouer en la défaveur du traitement évalué.

En conclusion, considérant l'état actuel des connaissances, les résultats de l'analyse médico-économique démontrent que pour un RDCR < à 200 000 €/QALY, pembrolizumab est efficient dans la prise en charge du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. Ce résultat est conforté par une variation acceptable du RDCR suite aux analyses de sensibilité.

6.8.2 Analyse et conclusion de la HAS

La méthodologie appliquée pour évaluer l'efficience du pembrolizumab en 2^{nde} ligne dans le cancer urothélial est valide, ce qui permet d'estimer le RDCR de pembrolizumab versus les chimiothérapies standards à 153 185 €/QALY (IC95% [115 000 ; 240 000 €/QALY]).

La principale incertitude autour de ce résultat porte sur l'estimation de la survie globale après 18 mois sous pembrolizumab et après 36 mois sous chimiothérapie.

Après 18 mois, il n'existe aucune donnée sur pembrolizumab dans le cancer urothélial. Le RDCR estimé est conditionné par des taux de survie sous pembrolizumab de 30 % à 2 ans et 16 % à 5 ans. Concernant la survie sous chimiothérapie, les simulations jusqu'à 36 mois semblent raisonnables par rapport aux données disponibles. Cependant, un décrochage entre 36 mois et cinq ans est observé par rapport aux données de l'étude américaine SEERS (n=96 patients à 36 mois). En effet, le taux de survie simulé à 5 ans dans le bras chimiothérapie est de 1,7 % alors que l'étude SEERS rapporte un taux de survie de 15 % chez les patients atteints d'un cancer de la vessie à un stade avancé (stade IV) et de 5 % chez les patients présentant des métastases. Ces données interpellent sur une possible sous-estimation de la survie à long terme sous chimiothérapie. En retenant le modèle log-logistique pour extrapoler la durée de survie sous chimiothérapies, le taux de survie à 5 ans serait de 7 % et le RDCR augmenterait à 188 286 €/QALY (+23 %).

Il n'est pas considéré que les résultats soient biaisés en défaveur du pembrolizumab par le switch over vers une immunothérapie après échec d'une chimiothérapie. En effet, l'absence de correction de la survie est cohérente avec ce qui est attendu en pratique, et l'impact de l'absence de prise en compte dans le calcul des coûts de traitement post-progression est marginal.

En revanche, la modélisation d'une durée maximale de traitement de 2 ans pour le pembrolizumab est une hypothèse favorable au produit. Sans cette hypothèse, le RDCR est augmenté de 14,8 %. Aucune durée maximale n'est inscrite au RCP à ce jour et rien ne permet de garantir que le traitement sera arrêté chez les patients longs répondeurs en l'absence d'une alternative thérapeutique.

La représentativité de la population simulée est questionnable. En particulier, on observe dans deux sources distinctes (patients français de l'essai KEYNOTE-045 et étude [REDACTED]) un taux de patients avec métastases hépatiques de 68 %, deux fois supérieur au taux de 34 % observé dans la population totale de l'essai. La présence de métastases hépatiques est un facteur susceptible d'être associé à un risque plus élevé de décès précoce, ce qui peut potentiellement aboutir à un gain de survie dégradé entre pembrolizumab et les chimiothérapies par rapport à ce qui est simulé dans le modèle.

En conclusion, le RDCR estimé par l'industriel est valide en l'état actuel des connaissances, mais il est à considérer comme la borne inférieure du RDCR attendu sur une population française.

7. Annexe 4 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses.

Dans le cas présent, les données sources d'efficacité et de tolérance ainsi que les ressources prises en compte (valorisation différente car changement de perspective) sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité. Les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

7.1 Objectif de l'analyse proposée

Dans le cadre de la demande d'extension d'indication, l'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de pembrolizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Analyse HAS

L'objectif tel que proposé par les auteurs est conforme à la conduite d'une AIB.

7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

7.2.1 Perspective et horizon temporel

L'industriel adopte la perspective de l'assurance maladie obligatoire.

L'horizon temporel retenu est de 3 ans, en considérant que l'année 1 débute à la publication de l'inscription de pembrolizumab sur la liste en sus de la tarification à l'activité.

Analyse HAS

La perspective est conforme.

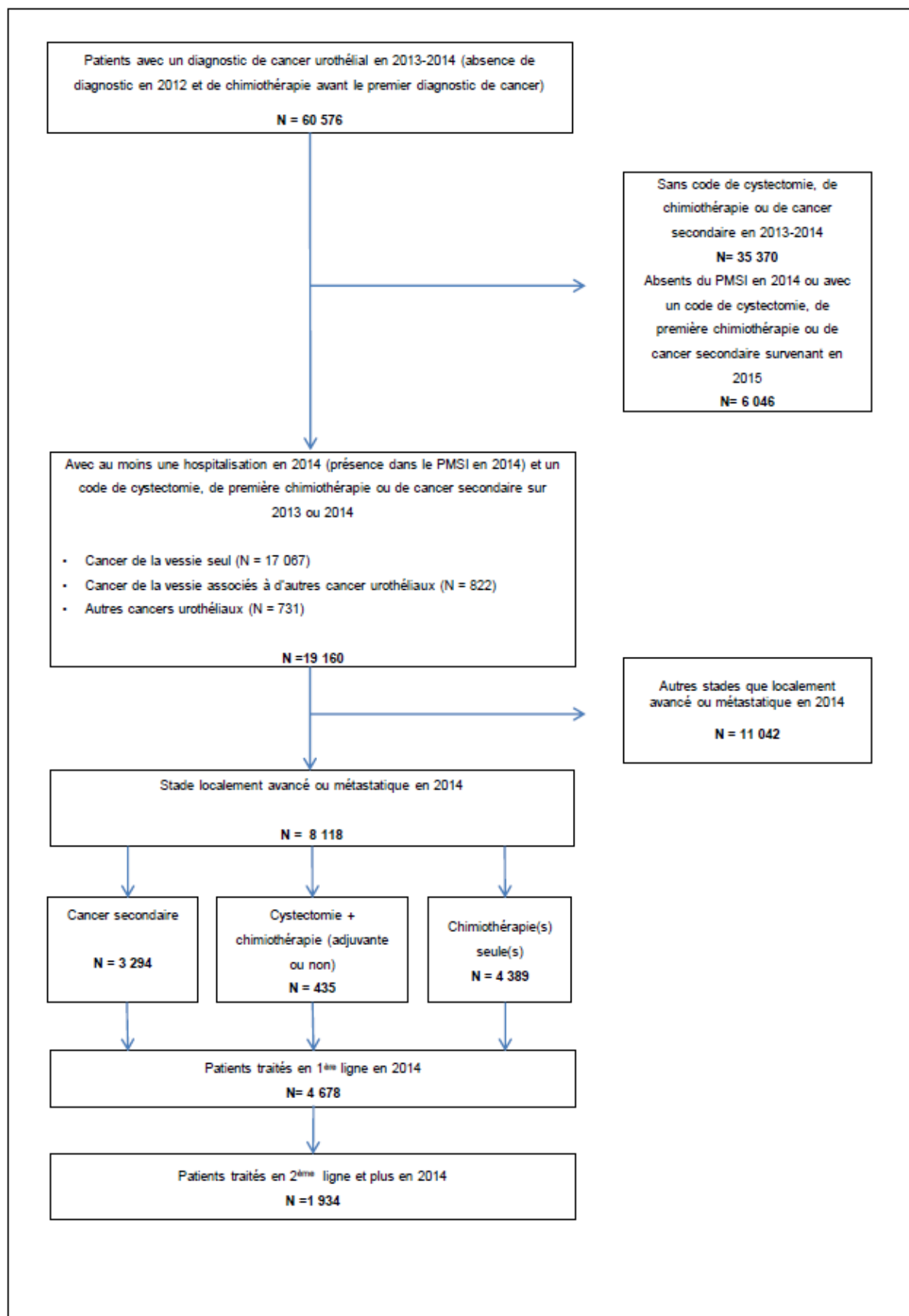
Le choix d'un horizon temporel à 3 ans est acceptable.

7.2.2 Population cible

La population cible de pembrolizumab correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

L'industriel a estimé la population cible selon la base de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sur la période 2013-2014. L'algorithme est détaillé en Figure 8.

Figure 8. Algorithme pour l'estimation de la population cible



D'après les données de 2013-2014 du PMSI, 1 934 patients adultes avaient un diagnostic de cancer urothélial, localement avancé ou métastatique, et étaient traités en 2^e ligne et plus.

Selon l'AFU, l'incidence du cancer de la vessie est en augmentation annuelle de 1% en France.

La population cible à l'entrée du modèle est donc estimée à 2 013 patients, et une augmentation annuelle de 1 % de la population est considérée en année 2 et en année 3.

Par ailleurs, étant donné que



L'évolution de la population cible sur l'horizon temporel est présentée dans le Tableau 22.

Tableau 22: Evolution de la population cible au cours du temps (analyse de référence)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Population cible	2 013	2 033	2 053	6 100

Analyse de sensibilité

A la demande du SEESP, une analyse de sensibilité a été réalisée sur l'estimation de la population cible, considérant une population cible de 2 300 patients (+14,3%) à l'entrée du modèle. Ce chiffre correspond à l'estimation de la commission de la transparence dans son avis du 21 février 2018. Une l'augmentation annuelle de l'incidence de 1 % est appliquée (cf. Tableau 23).

Tableau 23 : Estimation de la population cible - Analyse de sensibilité

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Population cible	2300	2323	2346	6969

Analyse HAS

L'algorithme pour l'estimation de la population cible est acceptable.

La prise en compte d'une augmentation annuelle de 1 % de l'incidence permet d'intégrer l'évolution de la population cible au cours des trois années de modélisation de l'AIB.

L'hypothèse simplificatrice sur l'absence de chevauchement du traitement des patients sur plusieurs années est justifiée par les durées moyennes de traitement de pembrolizumab et du comparateur.

7.2.3 Scénarii comparés

Deux scénarii sont comparés.

- **Scénario SANS pembrolizumab** : scénario de référence illustrant la prise en charge actuelle composée de vinflunine, paclitaxel et docétaxel.

Pour définir la prise en charge actuelle de la population cible, l'industriel a eu recours à deux sources : l'analyse de la cohorte [REDACTED] (oct. 2012 – déc. 2016) et les données de marché de la base de données internationales ONCO-ANALYZER (T3 2013). Les interventions identifiées en pratique courante sont : la vinflunine, le paclitaxel et le docétaxel. Les taux d'utilisation de ces interventions sont cohérents avec ceux de l'étude pivot Keynote 045 (cf. Tableau 24). L'industriel a formulé une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les trois chimiothérapies et les a regroupées sous l'intitulé « chimiothérapie de référence ».

Tableau 24 : Liste des interventions utilisées en pratiques courantes

Stratégie	Taux d'utilisation en pratique courante		Essai Keynote 045 (bras contrôle) N=255
		Etude ONCO-ANALYZER (Avril 2013 et avril 2014) N=263	
Taxanes		62,6%	65,8%
Paclitaxel		62,6%	32,9%
Docetaxel		-	32,9%
Vinflunine		37,4 %	34,1%
Total	100 %	100 %	100 %

- **Scénario AVEC pembrolizumab** : scénario illustrant le changement de prise en charge suite à l'introduction de pembrolizumab sur le marché.

A noter que l'EMA a également octroyé une AMM, dans la même indication que pembrolizumab, au nivolumab et à l'atezolizumab. Mais compte tenu des données disponibles au moment du dépôt de l'AIB, d'une part l'industriel ne dispose pas de suffisamment de données pour intégrer ces stratégies, d'autre part il existe une forte incertitude quant à leur inscription sur la liste des spécialités prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation. Le nivolumab a obtenu son AMM sur la base d'une étude de phase II non comparative et la durée moyenne de traitement n'est pas disponible. L'atezolizumab, dont l'essai de phase III a conduit à des résultats négatifs, n'a pas encore été évaluée par le Commission de la Transparence au moment du dépôt et ne dispose pas d'un prix publié au JO.

Analyse HAS

Les deux scénarii AVEC et SANS pembrolizumab sont adaptés pour répondre à l'objectif de l'AIB.

L'identification des interventions utilisées dans la pratique courante repose sur des sources robustes. Toutefois, l'hypothèse d'équivalence d'efficacité des trois chimiothérapies (vinflunine, paclitaxel et docétaxel) n'est pas soutenue par un argumentaire solide, bien que cohérente avec le design de l'essai Keynote 045 (un bras chimiothérapie poolé, composé de la vinflunine, le paclitaxel et le docétaxel, à la discrétion de l'investigateur).

7.2.4 Méthode et hypothèses

Le modèle de l'AIB est un modèle de type cohorte ouverte.

La méthode consiste à appliquer aux cohortes incidentes entre Année 1 et Année 3 un coût moyen par patient.

Le modèle de l'AIB repose sur les durées moyennes de traitement issues des simulations du modèle médico-économique, avec une durée maximale de traitement de 24 mois pour pembrolizumab et de 6 cycles de 3 semaines pour les chimiothérapies (cf. Tableau 25).

Tableau 25 : Règles des durées moyennes de traitement

	Analyse de référence	Analyses de sensibilité
Pembrolizumab	Règle Durée de traitement jusqu'à progression, toxicité ou décès avec une durée maximale de traitement de 2 ans. Valeurs de référence ■ sem. ; IC_{95%} [■ ; ■] ■ cycles ; IC_{95%} [■ ; ■]	- Jusqu'à progression, toxicité ou décès et avec une durée maximale de traitement de 6 mois : ■. = ■ cycles - Jusqu'à progression, toxicité ou décès sans durée maximale de traitement : ■. = ■ cycles - Durée moyenne de traitement pour pembrolizumab reposant sur la borne basse de l'intervalle de confiance : ■. = ■ cycles - Durée moyenne de traitement pour pembrolizumab reposant sur la borne haute de l'intervalle de confiance ■ = ■ cycles
Chimiothérapies	Règle Durée de traitement jusqu'à progression, toxicité ou décès avec une durée maximale de 6 cycles de traitement. Valeurs de référence 9,21 sem. IC_{95%} [7,59 ; 21,52] 4,07 cycles ; IC_{95%} [3,53 ; 8,17]	NR

Analyse HAS

Les durées moyennes de traitement reposent sur les extrapolations des durées de traitement issues du modèle médico-économique. Les règles d'arrêt de traitement sont cohérentes.

7.2.5 Parts de marché

Les parts de marché pour les scénarii AVEC et SANS pembrolizumab sont présentées dans le Tableau 26 et le Tableau 27.

Les hypothèses formulées pour l'estimation des parts de marché sont présentées ci-dessous.

Hypothèses fondant les estimations de parts de marché dans le scénario sans pembrolizumab (scénario de référence)

- Il est fait l'hypothèse que les trois chimiothérapies vinflunine, paclitaxel et docétaxel, regroupées sous l'intitulé « chimiothérapie de référence », absorbe 100% des parts de marché.

Hypothèses fondant les estimations de parts de marché dans le scénario avec pembrolizumab

- Les parts de marché de pembrolizumab sont estimées à partir du taux de pénétration de la classe thérapeutique des immunothérapies aux Etats-Unis, dans l'indication concernée par la demande. Les parts de marché restantes sont attribuées aux chimiothérapies.
 - ▶ Année 1 : la part de marché attendue de pembrolizumab est supposée équivalente au taux de pénétration des immunothérapies observé en mai 2017, soit ■■■ % du marché, après 12 mois de commercialisation pour atezolizumab, 3 mois pour nivolumab et quelques semaines pour pembrolizumab.
 - ▶ Année 2 : il est fait l'hypothèse d'une augmentation de 10 points de la part de marché, les chimiothérapies de référence n'ayant pas apporté la preuve d'un gain en survie pour les patients.
 - ▶ Année 3 : de la même manière qu'en Année 2, il est fait l'hypothèse d'une augmentation de 10 points de la part de marché.

Tableau 26 : Parts de marché du scénario SANS pembrolizumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Chimiothérapie de référence	100 %	100 %	100 %
Total	100 %	100 %	100 %

Tableau 27 : Parts de marché du scénario AVEC pembrolizumab

	Année 1	Année 2	Année 3
Pembrolizumab	■■■	■■■	■■■
Chimiothérapie de référence	■■■	■■■	■■■
Total	100 %	100 %	100 %

Analyse de sensibilité

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées pour tester l'impact des hypothèses des parts de marché sur les résultats de l'AIB :

- Une pénétration plus importante de l'immunothérapie (+ 8 points) dans le scénario AVEC pembrolizumab : ■■■ en année 1, ■■■ en année 2, et ■■■ en année 3.
- Une pénétration moins importante (-10 points) de l'immunothérapie dans le scénario AVEC pembrolizumab : ■■■ en année 1, ■■■ en année 2, ■■■ en année 3.

Analyse HAS

Les hypothèses formulées par l'industriel en analyse de référence sont acceptables.

7.3 Mesure et valorisation des coûts

Pour rappel, les postes de coûts considérés sont les suivants : coût d'acquisition des médicaments, coût d'administration (hospitalisation de jour pour une séance de chimiothérapie et transport pour chaque administration), coûts liés aux soins de support, coût de prise en charge des événements indésirables.

Afin de prendre en compte le changement de perspective par rapport à l'analyse médico-économique, certaines estimations ont été modifiées. Trois postes de coûts sont concernés :

- le coût d'administration intraveineuse des thérapies, valorisé à partir des tarifs des GHS ;
- le coût de prise en charge des EI, dont les hospitalisations sont valorisées à partir des tarifs des GHS et les dépassements d'honoraires des consultations non pris en compte ;
- les coûts liés aux soins de support, dont les hospitalisations sont valorisées à partir des tarifs des GHS et les dépassements d'honoraires des consultations et des actes médicaux non pris en compte.

Les durées moyennes de traitements issues du modèle médico-économique ont été utilisées pour estimer les coûts annuels des interventions retenues dans l'analyse d'impact budgétaire.

Analyse de sensibilité

Pour rappel, [REDACTED].
Les analyses de sensibilité proposées par l'industriel sont présentées dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Prix de pembrolizumab - Analyse de sensibilité

%	Prix public TTC (pour le flacon de 100 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Analyse HAS

Les ressources consommées et les coûts sont identiques à l'analyse de l'efficience, à l'exception de trois postes de coûts impactés par le changement de perspective et qui ont été modifiés en conséquence. Ceux-ci ont fait l'objet d'une analyse critique détaillée dans l'annexe 2.

A la différence de l'analyse d'efficience, les coûts n'ont pas été actualisés, ce qui est conforme à la conduite d'une AIB.

L'impact du prix TTC de pembrolizumab sur les résultats de l'AIB a été exploré en analyse de sensibilité.

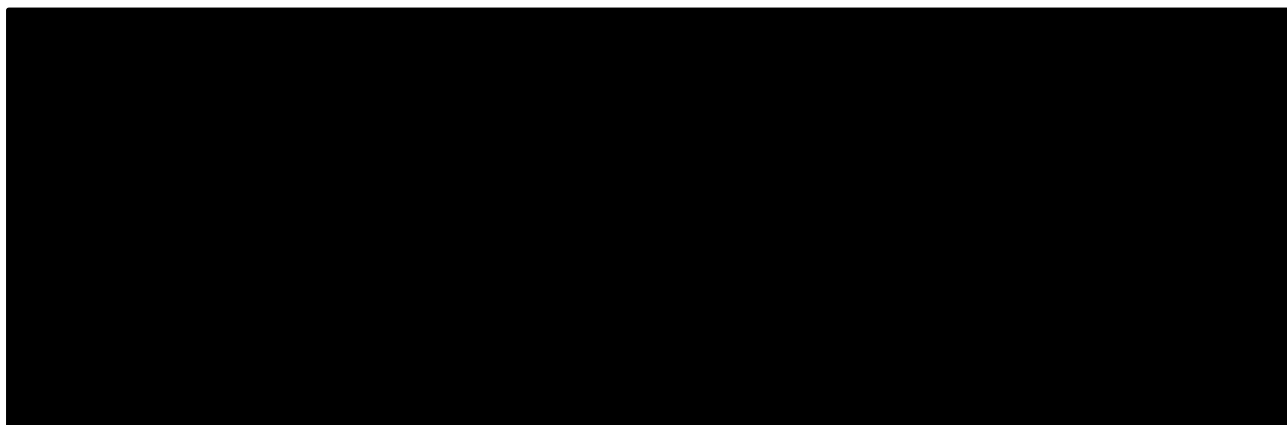
7.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

7.4.1 Populations rejointes simulées par le modèle

A partir des estimations de la population cible et des hypothèses faites sur les parts de marché, le modèle permet d'estimer les effectifs attendus sur trois ans dans chacun des bras pour les deux populations.

Le Tableau 29 présente les effectifs des populations rejointes pour pembrolizumab et les chimiothérapies en Année 1, 2 et 3.

Tableau 29 : Effectifs des populations rejointes pour pembrolizumab et les chimiothérapies en Année 1, 2 et 3



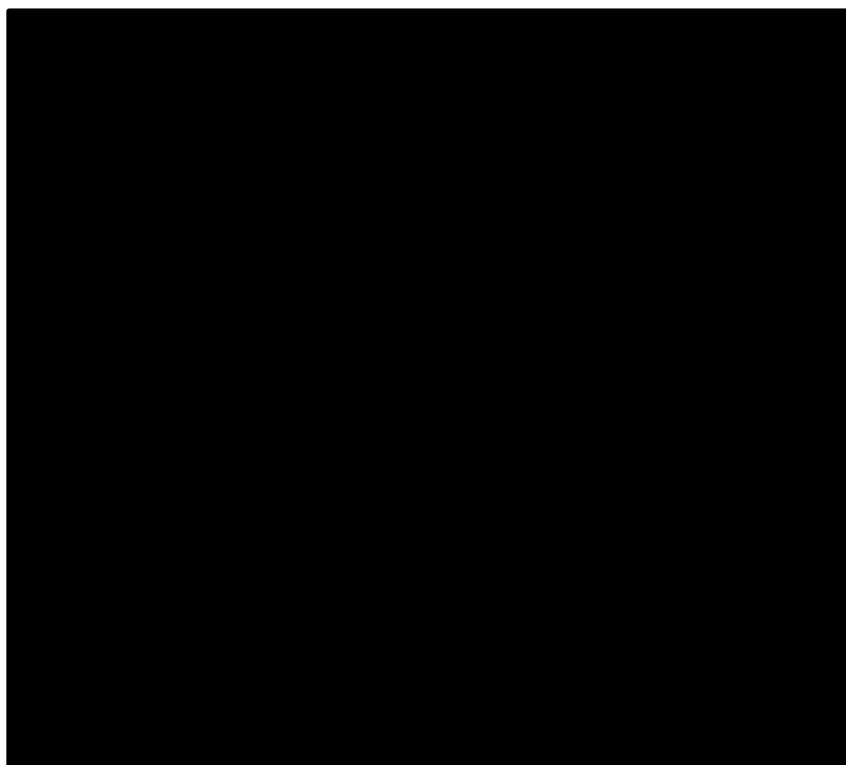
7.4.2 Coût total et coût désagrégé par poste avec et sans pembrolizumab

Dans le scénario SANS pembrolizumab, le coût associé à la prise par les chimiothérapies de référence (prise en charge actuelle) est estimé à environ 11 M€ par an, soit un coût total d'environ 33 M€ sur trois ans.

Tableau 30 : Scénario SANS pembrolizumab : coût total par poste et par année

Stratégie	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Chimiothérapie				
Coût d'acquisition	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration	3 265 530 €	3 298 185 €	3 331 167 €	9 894 883 €
Coûts liés aux soins de supports	2 090 339 €	2 111 242 €	2 132 355 €	6 333 936 €
Coûts lié à la prise en charge des événements indésirables	5 480 936 €	5 535 745 €	5 591 103 €	16 607 784 €
Total	10 836 805 €	10 945 173 €	11 054 625 €	32 836 603 €

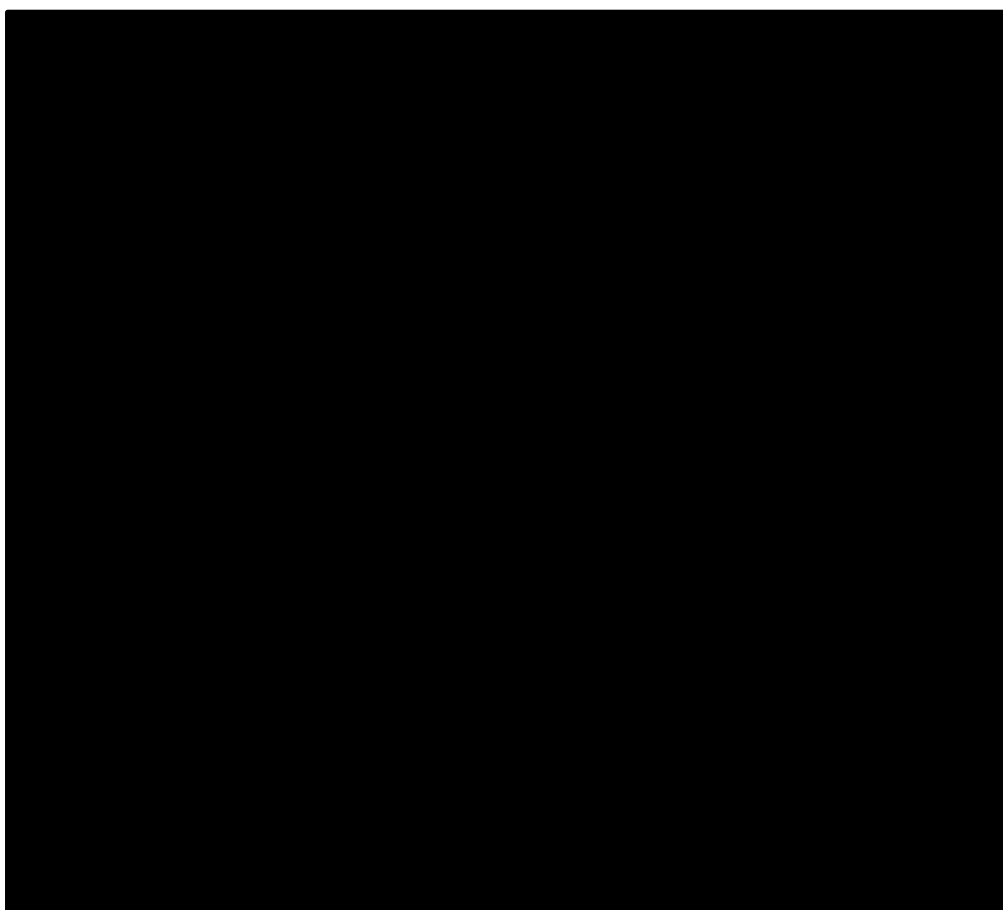
Dans le scénario AVEC pembrolizumab, le marché est partagé entre les chimiothérapies de référence et les immunothérapies, représentées par pembrolizumab. Le coût associé à la prise par les chimiothérapies de référence est estimé à 3 M€ en année 1, 2 M€ en année 2 et 0,9 M€ en année 3, soit un total d'environ 6 M€. Le coût associé à la prise en charge par pembrolizumab est estimé à ■■■■■€ en année 1, ■■■■■€ en année 2 et ■■■■■€ en année 3, soit un total d'environ ■■■■■€. D'un point de vue global, le coût associé à la prise en charge thérapeutique, pour le scénario AVEC pembrolizumab, s'élève donc à ■■■■■€ en année 1, ■■■■■€ en année 2 et ■■■■■€ en année 3, soit ■■■■■€ sur trois ans.

Tableau 31 : Scénario AVEC pembrolizumab : coût total par poste et par année


7.4.3 Impact budgétaire

L'impact budgétaire total de l'arrivée sur le marché de pembrolizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique en échec après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine est estimé à environ [REDACTED] € cumulés à 3 ans (cf. Tableau 32), soit [REDACTED] € en année 1, [REDACTED] € en année 2 et [REDACTED] € en année 3.

Tableau 32 : Estimation de l'impact budgétaire relatif à l'inscription de pembrolizumab dans la liste des produits remboursables



Analyse HAS

L'impact budgétaire associé à l'introduction du pembrolizumab, seul représentant à ce jour de la classe des immunothérapies, est estimé à environ [REDACTED] € sur trois ans.

7.5 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Onze analyses de sensibilité sont présentées, testant l'impact des parts de marché, de la durée de traitement, du prix de pembrolizumab et de la population cible.

Les parts de marché

Deux analyses de sensibilité ont été conduites :

- l'une simulant une pénétration plus importante des immunothérapies sur le marché (+ 8 points par an, soit [REDACTED] en année 1, [REDACTED] en année 2 et [REDACTED] en année 3) ;
- l'autre simulant une pénétration moins importante des immunothérapies (-10 points par an, soit [REDACTED] en année 1, [REDACTED] en année 2 et [REDACTED] en année 3).

Considérant une pénétration plus importante des immunothérapies, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € cumulés sur trois ans, soit une augmentation de 9,7 % par rapport à l'analyse de référence.

Considérant une pénétration moins importante des immunothérapies, l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € cumulés sur trois ans, soit une diminution de 12,2 % par rapport à l'analyse de référence.

La durée de traitement

Pour estimer l'impact de la durée de traitement sur l'impact budgétaire, quatre analyses de sensibilité ont été conduites et sont présentées dans le Tableau 33.

Tableau 33 : Analyses de sensibilité sur la durée de traitement

Analyse de sensibilité	Résultat
Traitement jusqu'à progression avec une durée maximale de traitement de deux ans	L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € cumulés sur trois ans, soit une diminution de 43,0 % par rapport à l'analyse de référence.
Traitement jusqu'à progression sans durée maximale de traitement	L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € cumulés sur trois ans, soit une augmentation de 14,6 % par rapport à l'analyse de référence.
Une durée moyenne de traitement de [REDACTED] semaines, soit la borne basse de l'intervalle de confiance de la durée moyenne de traitement pour pembrolizumab issue de l'essai KEY-NOTE-045	L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € cumulés sur trois ans, soit une diminution de 32,2 % par rapport à l'analyse de référence.
Une durée moyenne de traitement de [REDACTED] semaines, soit la borne haute de l'intervalle de confiance de la durée moyenne de traitement pour pembrolizumab issue de l'essai KEY-NOTE-045	L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € cumulés sur trois ans, soit une augmentation de 33,9 % par rapport à l'analyse de référence.

Prix de pembrolizumab

La variation de l'impact budgétaire est proportionnelle à la variation du prix de pembrolizumab (cf. Tableau 34).

Tableau 34 : Analyses de sensibilité sur le prix de pembrolizumab

Prix public TTC (pour le flacon de 100 mg)	Impact budgétaire cumulé sur trois ans	Variation
[REDACTED]	[REDACTED]	-36,5 %
[REDACTED]	[REDACTED]	-18,6 %
[REDACTED]	[REDACTED]	-13,9 %
[REDACTED]	[REDACTED]	-

		+19,0 %
--	--	---------

La taille de la population cible

En considérant une population cible de 2 300 patients à l'entrée du modèle (+14,3 %), l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] € cumulés sur trois ans, soit une augmentation de 14,3 % par [REDACTED]

Sur la base des analyses de sensibilité conduites, l'impact budgétaire varie entre [REDACTED] € (-43,0 %) et [REDACTED] € (+33,9 %). Les résultats des analyses de sensibilité montrent que l'incertitude vient principalement de l'estimation de la durée moyenne de traitement.

Analyse HAS

L'incertitude a été correctement explorée.

Outre les parts de marché et le prix de pembrolizumab qui ont un impact certain sur l'impact budgétaire associé à l'introduction des immunothérapies, la durée de traitement et la taille de la population cible ont un impact important sur l'estimation de l'impact budgétaire.

Le RCP de KEYTRUDA recommande que les patients soient traités « jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable », sans indiquer de durée de traitement maximale. Considérant l'hypothèse d'une durée de traitement jusqu'à progression sans durée maximale de traitement, un impact budgétaire de [REDACTED] € (soit +14,6 % par rapport à l'analyse de référence) pourrait être observé en vie réelle.

En considérant une population cible de 2 300 patients au maximum, telle qu'estimée par la Commission de la Transparence dans son avis du 21 février 2018 pour la même indication, on observe un impact budgétaire de [REDACTED] € (+14,3 % par rapport à l'analyse de référence).

Le SEESP a conduit une nouvelle analyse cumulant la population cible estimée par la CT (2 300 patients) et l'absence d'une durée de traitement maximale. L'impact budgétaire cumulé sur 3 ans est alors estimé à [REDACTED] €, soit une augmentation de 31 %.

8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Échange technique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

Suite à l'échange technique, les rapports techniques et fichiers Excel (incluant les nouvelles analyses de référence et sensibilité) sont attendus.

Contexte

Chiffre d'affaire

1. Comment justifiez-vous que le chiffre d'affaire attendu soit estimé à [REDACTED] € toutes indications confondues, soit le même montant que lors du dépôt pour l'extension d'indication CBNPC 1L, alors que le montant remboursable dans cette extension d'indication est de [REDACTED] € pour la deuxième année pleine de commercialisation ?

Population cible (étude d'efficience et analyse d'impact budgétaire)

2. Le chiffre de 1 934 patients est estimé sur des données 2013-2014. Il est donc attendu que l'estimation de la population cible en 2018 tienne compte du taux de croissance de 1% par an.

A - Échange technique concernant l'étude d'efficience

Résumé des modifications attendues

Analyse de référence		
Extrapolation des données cliniques	Utilisation des données issues de la courbe Kaplan Meier sur la durée de suivi disponible puis des données issues des courbes paramétriques	Q4
Survie globale dans le bras comparateur	Choix de la fonction log-logistique	Q5
Traitement post-progression	Mise en cohérence entre l'efficacité (intègre les immunothérapies) et les coûts (excluent les traitements actifs)	Q10
Événements indésirables	Prise en compte des récurrences et correction pour simuler le volume des événements indésirables de grade 3/4 liés au traitement observés dans l'essai.	Q8, Q9

Population simulée

3. Pouvez-vous présenter un tableau permettant de comparer les caractéristiques des patients français inclus dans la cohorte [REDACTED], dans l'étude EPICURE (n=35/218) et des patients français inclus dans l'étude Keynote-045 (n=25/542) ?

Modélisation des courbes de survie

4. Il est attendu que les données directement issues des courbes de Kaplan-Meier soient utilisées dans la modélisation sur toute la durée pour laquelle elles sont disponibles, et de n'appliquer les données issues des courbes paramétriques qu'après la durée de l'essai.

L'approche méthodologique en deux étapes, avec l'identification d'un point temporel pour extrapoler les résultats, n'est pas remise en question. En termes de données incorporées dans le modèle, il est

attendu que le recours aux données issues des courbes paramétriques soit réalisé après la durée de suivi de l'essai.

5. **Il est attendu que vous utilisiez la loi log-logistique (2^{ème} meilleure loi d'après le critère AIC et 3^{ème} loi d'après le critère BIC) pour extrapoler la survie globale du bras chimiothérapie poolé, sauf argumentation solide.**

Bien que pertinente, la seule publication de Bellmut et al. 2009 sur les données à long terme de la vinflunine, ne suffit pas à valider le choix de la loi exponentielle pour extrapoler les données du bras chimiothérapie poolé (choix favorable à l'intervention pembrolizumab). D'autant plus que la vinflunine ne représente que 34% des traitements administrés dans le bras chimiothérapie poolé dans l'essai Keynote-045 et qu'une prescription limitée de la vinflunine est attendue en vie réelle d'après les données de la base Retroced'AM.

6. Pouvez-vous estimer et discuter l'évolution de l'effet relatif de pembrolizumab simulé par le modèle dans le temps (tableau sur les HR) ?

	SSP	SG
Durée de l'essai		
3 ans		
5 ans		

Durée de traitement

7. Pouvez-vous préciser si une durée de traitement maximale a été appliquée dans le modèle pour le bras comparateur ? Cela ne semble pas être le cas dans le rapport sur l'analyse d'efficience alors qu'une durée maximale de 6 cycles est considérée dans le rapport sur l'analyse d'impact budgétaire (rapport technique p.30).

Evénements indésirables (EI)

8. **Il est attendu que les événements indésirables soient intégrés de manière à tenir compte de la récurrence, et non du pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable.**
9. **Il est attendu que la fréquence totale de survenue des événements indésirables de grade 3 et 4, liés au traitement, simulée dans le modèle soit comparée à la fréquence totale observée dans l'essai. En cas de sous-estimation, un ajustement est attendu.**

Dans l'essai, l'incidence des EI de grade ≥ 3 et liés au traitement est estimée à 15% dans le bras pembrolizumab et 49,4% dans le bras chimiothérapie (p.70 du rapport CT). Or, le tableau 27 du rapport technique de l'analyse médico-économique semble indiquer que les EI survenus dans le bras pembrolizumab sont moins bien pris en compte dans le modèle (fréquence totale de 8,4% dans le bras pembrolizumab versus 71,5% dans le bras chimiothérapie).

Utilités

10. Pour l'utilité de l'état « survie sans progression », il est attendu que vous utilisiez l'utilité associée à l'état pré-progression sans événement indésirable (i.e. 0,730 et non 0,706), étant donné que la désutilité associée aux événements indésirables est prise en compte au premier cycle du modèle.

Coûts

11. Pouvez-vous confirmer que les coûts post-progression dans le bras chimiothérapie sont cohérents avec les données d'efficacité intégrées dans le modèle ? Si non, une correction est attendue.

Il semble que les données d'efficacité intègrent une certaine proportion de patients sous immunothérapies en post-progression (données non ajustées du switch en analyse de référence) alors que les coûts n'intègrent pas de traitements actifs.

12. Dans le dossier Keytruda CBNPC 2L, les co-traitements prescrits conjointement à docétaxel se répartissaient 50/50 entre EPO et G-CSF. Pouvez-vous justifier qu'il n'y ait plus que G-CSF qui soit retenu dans ce dossier (traitement le plus cher).

Présentation des résultats et analyses de sensibilité

13. Une analyse de sensibilité déterministe est attendue en faisant varier les scores d'utilité simultanément sur les deux bras.
14. Il est attendu une analyse en scénario distinguant les trois traitements du bras chimiothérapie, avec une analyse de sensibilité probabiliste. Pouvez-vous indiquer, dans un tableau, les paramètres qui diffèrent entre les différents traitements ?

Le scénario 8 ne présente pas docétaxel comme un bras distinct, sans justification.

15. Pouvez-vous clarifier l'incohérence sur le scénario 9 ? Dans la section 6.7.1.1 du rapport technique (p.90) il est mentionné que ce scénario « utilise une désutilité calculée à partir d'une différence de scores d'utilité entre les patients avec et sans EI de grade 3-4 spécifique selon le traitement administré, pembrolizumab ou le bras poolé comparateur » alors que le tableau 69 dans la section 7.3.3.7. fait référence à l'absence de prise en compte des désutilités.
16. Il est attendu un scénario simulant la durée de traitement observée dans l'essai Keynote-045, sans durée maximale.
17. Pouvez-vous présenter et discuter la relation entre le RDCR de pembrolizumab et son prix ?

B - Échange technique concernant le modèle d'impact budgétaire

18. Il est attendu une analyse de sensibilité sur les bornes de l'IC de la durée de traitement jusqu'à progression.
19. Il est attendu une analyse de sensibilité sur la population cible.

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

N° ISBN 978-2-11-152349-4